

А. Н. Окороков

Лечение болезней внутренних органов

В трех томах

Тсм 3

Книга 2

Лечение болезней сердца и сосудов

Лечение болезней системы крови

**Минск
Вышэйшая школа**

**Витебск
Белмедкніга**

1997

—
1
3
4

5

8
9

3
8
12
17
19

10
10
11
13

14
14
14
15

15
16

18

12
13
13

14

10
10
10
14

16
16

ББК 54.10

О-51

УДК 616.1

Рецензент профессор *Н. Е. Федоров*

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Приведенные в данной книге схемы и побочные эффекты применения лекарственных и технических средств могут изменяться. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.

Окороков А. Н.

О-51 Лечение болезней **внутренних** органов. **Практ. руководство. В 3 т. Т. 3 Кн. 2** — Мн **Выш шк**, Витебск **Белмедкнига**, 1997. — 480 с. ил

ISBN 985-06-0177-9 (**Вышэйшая школа**).

ISBN 985-6332-02-8 (**Белмедкнига**)

Во второй книге третьего тома завершено изложение лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также рассмотрено лечение болезней системы крови

ББК 54.10

ISBN 985-06-0177-9 (**Вышэйшая школа**)

ISBN 985-6332-02-8 (**Белмедкнига**)

© **А. Н. Окороков,**
Ф. И. Плешков,
Б. И. Чернин, 1997

Содержание

Лечение болезней сердца и сосудов

Лечение нейроциркуляторной дистонии.....	1
\ Этиологическое лечение	3
2 Рациональная психотерапия, аутотренинг	4
3 Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга, гипоталамуса и внутренних органов	5
4 Снижение повышенной активности симпатoadреналовой системы	8
5 Фитотерапия	9
6 Физиолечение, бальнеотерапия, массаж, иглорефлексотерапия	13
7 Симптоматическое лечение	18
8 Общеукрепляющая и адаптационная терапия	22
9 Обучение методике самоуправления	27
10 Санаторно-курортное лечение	29
Лечение вегетососудистых кризов у больных нейроциркуляторной дистонией.....	30
1 Лечение симпатoadреналового криза	30
2 Лечение вагоинсулярного криза	31
3 Лечение вегето-сосудистых кризов смешанного типа	33
Лечение нейроциркуляторной (первичной) артериальной гипотензии.....	34
1 Этиологическое лечение	34
2 Рациональная психотерапия и аутотренинг	34
3 Общеукрепляющая и адаптационная терапия	35
4 Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга и гипоталамуса	35
5 Фитотерапия	36
6 Физиолечение, бальнеотерапия, массаж, иглорефлексотерапия	38
7 Лечение препаратами, стимулирующими центральную нервную систему и сосудодвигательный центр	42
8 Лечение холинолитиками	43
9 Санаторно-курортное лечение	43
Лечение гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии.....	44
1 Устранение отрицательных психоэмоциональных и психосоциальных стрессовых ситуаций	50
2 Немедикаментозные методы лечения	50
2 1 Лечебное питание	50
2 2 Нормализация массы тела	54
2 3 Ограничение потребления алкоголя и прекращение курения	56
2 4 Регулярные динамические физические нагрузки	56

1 5	Психорелаксация, рациональная психотерапия	58
2 6	Иглорефлексотерапия	60
2 7	Точечный массаж и шиацу-терапия	61
2 8	Физиотерапевтическое лечение	64
2 9	Гипоксические тренировки	70
2 10	Фитотерапия	70
3	Медикаментозная гипотензивная терапия	75
3 1	Лечение β -адреноблокаторами	76
3 2	Лечение диуретиками	86
3 3	Лечение антагонистами кальция	98
3 4	Лечение ингибиторами АПФ	106
3 5	Антагонисты рецепторов ангиотензина II	113
3 6	Прямые вазодилататоры	114
3 7	α -Адреноблокаторы	115
3 8	α_2 -Агонисты центрального действия	118
3 9	Симпатолитики	123
3 10	Активаторы калиевых каналов	125
3 11	Вазоактивные простагландины и стимуляторы синтеза простагличина	126
3 12	Прочие гипотензивные средства	127
3 13	Влияние гипотензивных средств на гипертрофию миокарда левого желудочка	128
3 14	Современная тактика применения гипотензивных средств	128
4	Улучшение церебрального кровотока (лечение цереброангиопротекторами)	154
5	Лечение осложнений гипертонической болезни	154
6	Экстракорпоральное и хирургическое лечение	155
7	Санаторно-курортное лечение	156
8	Диспансеризация больных гипертонической болезнью	158
9	Временная нетрудоспособность больных гипертонической болезнью	159
	Лечение симптоматических артериальных гипертензий	161
	Лечение гипертонического криза	164
1	Экстренное купирование гипертонического криза	166
2	Дифференцированная экстренная терапия гипертонического криза	173
2 1	Гипертоническая энцефалопатия	173
2 2	Гипертонический криз при субарахноидальном кровоизлиянии	174
2 3	Гипертонический криз при внутримозговом кровоизлиянии	175
2 4	Гипертонический криз при остром ишемическом инсульте	176
2 5	Гипертонический криз с острой левожелудочковой недостаточностью	177
2 6	Гипертонический криз, осложнившийся острой коронарной недостаточностью	178
2 7	Лечение гипертонического криза, осложнившегося расслаиванием аорты	178

2 8 Гипертонический криз при эклампсии	180
2 9 Гипертонический криз при феохромоцитоме	181
3 Неэкстренное (в течение нескольких часов) купирование гипертонического криза	181
4 Особенности лечения некоторых клинико-патогенетических форм гипертонических кризов	182
5 Лечение гипоталамического криза симпатикотонического характера	184
6 Лечение гипертонических кризов с учетом центральной гемодинамики	185
7 Лечение гипертонических кризов у лиц пожилого возраста	186
8 Лечение гипертонического криза с учетом нарушений церебральной гемодинамики	186
Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости	188
Общие принципы лечения аритмий	188
1 Классификация антиаритмических препаратов	191
2 Характеристика антиаритмических препаратов	193
2 1 Блокаторы быстрых натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)	193
2 2 Блокаторы β -адренорецепторов	214
2 3 Антиаритмические средства, увеличивающие потенциал действия и замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)	219
2 4 Антиаритмические средства IV класса — блокаторы медленных кальциевых каналов	225
2 5 Другие антиаритмические средства	227
3 Аритмогенное действие антиаритмических средств	233
4 Взаимодействие антиаритмических препаратов друг с другом	237
5 Комбинированное применение антиаритмических средств	238
6 Взаимодействие антиаритмических препаратов с другими средствами	242
7 Общие рекомендации по лечению аритмий сердца	244
Частные вопросы лечения аритмий	249
1 Лечение нарушений функции автоматизма	249
1 1 Лечение синусовой тахикардии	249
1 2 Лечение синусовой брадикардии	249
1 3 Лечение синусовой аритмии	251
1 4 Лечение остановки синусового узла	251
1 5 Лечение асистолии предсердий	252
1 6 Лечение синдрома слабости синусового узла	252
1 7 Лечение пассивных эктопических комплексов или ритмов	255
2 Лечение активных эктопических комплексов или ритмов	256
2 1 Лечение экстрасистолической аритмии	256
2 2 Лечение парасистолии	268
2 3 Лечение пароксизмальной тахикардии	269
2 4 Лечение непароксизмальной тахикардии	288
2 5 Лечение мерцания и трепетания предсердий	289
2 6 Лечение трепетания и фибрилляции желудочков	306

3	Лечение нарушений функции проводимости	306
3 1	Лечение синаурикулярной блокады	307
3 2	Лечение внутрипредсердной блокады	308
3 3	Лечение атриовентрикулярных блокад	308
3 4	Лечение синдрома Моргани-Адамс-Стокса	313
3 5	Лечение внутрижелудочковой блокады	314

Лечение болезней системы крови

Лечение анемий	317
Лечение железodefицитной анемии	317
1 Устранение этиологических факторов	317
2 Лечебное питание	319
3 Лечение железосодержащими препаратами	321
4 Профилактика железodefицитной анемии	326
Лечение железонасыщенных (сидероахрестических) анемий	329
Лечение В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемии	330
Лечение гипопластических (апластических) анемий	334
Лечение парциальной красноклеточной аплазии	342
Лечение гемолитических анемий	343
Лечение наследственных гемолитических анемий	343
Лечение приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии	346
Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии	349
Лечение гемолитического криза	357
Лечение агранулоцитоза	353
Лечение порфирий	356
Лечение лейкозов	359
Лечение острых лейкозов	359
1 Лечебный режим	361
2 Цитостатическая терапия	361
3 Дезинтоксикационная и противорвотная терапия	379
4 Предотвращение синдрома "бластного лизиса"	381
5 Иммунотерапия	381
6 Трансплантация костного мозга	382
7 Лечение инфекционных осложнений	383
8 Лечение анемии	384
9 Лечение геморрагического синдрома	384
10 Лечение цитостатической болезни	385
Лечение миелодиспластического синдрома	389
Лечение хронических лейкозов	393
1 Лечение хронического миелолейкоза	393
2 Лечение сублейкемического миелоэоза (первичного миеломфиброза)	401
3 Лечение миеломоно- и моноцитарного лейкоэоза	404
4 Лечение хронического мегакариоцитарного лейкоэоза	405
5 Лечение истинной полицитемии	405

6 Лечение хронического лимфолейкоза	415
7 Лечение "волосатоклеточного" лейкоза	420
8 Лечение парапротеинемических гемобластозов	420
Лечение геморрагических диатезов	427
Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры	427
Лечение гемофилии	434
Лечение геморрагического васкулита	446
Лечение синдрома ДВС	455
Лечение острого синдрома ДВС	458
1 Лечение в I (гиперкоагуляционной) стадии	458
2 Лечение во II (промежуточной) стадии	463
3 Лечение в III (гипокоагуляционной) стадии	463
Лечение подострой формы синдрома ДВС	465
Лечение хронических и рецидивирующих форм синдрома ДВС	465

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
Ig	иммуноглобулины
КДД	конечное диастолическое давление
КСФ	колониестимулирующий фактор
КЩР	кисотно-щелочное равновесие
ЛФК	лечебная физкультура
МА	мерцательная аритмия
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НЦД	нейроциркуляторная дистония
ОЦК	объем циркулирующей крови
РНК	рибонуклеиновая кислота
СВЧ	сверхвысокие частоты
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФО	ультрафиолетовое облучение
ФГДС	фиброгастроуденоскопия
ХНК	хроническая недостаточность кровообращения
ХПН	хроническая почечная недостаточность
НLA	антигены системы гистосовместимости человека
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦВД	центральное венозное давление
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография

Лечение болезней сердца и сосудов

Лечение нейроциркуляторной дистонии

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) — функциональное заболевание сердечно-сосудистой системы, проявляющееся многочисленными сердечно-сосудистыми, респираторными и вегетативными расстройствами, **астенизацией**, плохой переносимостью стрессовых ситуаций и физических нагрузок, отличающееся доброкачественным течением, хорошим прогнозом, не приводящее к **кардиомегалии** и сердечной недостаточности.

НЦД — полиэтиологическое заболевание. Среди этиологических факторов выделяют *предрасполагающие* и *вызывающие*. Из предрасполагающих факторов наибольшее значение имеют наследственно-конституциональные особенности личности и организма, неблагоприятные социально-экономические условия, периоды гормональной перестройки организма. К вызывающим факторам относятся психогенные (острые и хронические нервно-эмоциональные стрессы, **ятрогения**), физические и химические (переутомление, гиперинсоляция, ионизирующая радиация, воздействие повышенной температуры, вибрация, гиподинамия, хронические интоксикации, злоупотребление алкоголем), **дисгормональные** (периоды гормональной перестройки, беременность, аборт, **дисовариальные** расстройства), инфекция (хронический тонзиллит, хроническая инфекция верхних дыхательных путей, острые или рецидивирующие респираторные заболевания).

Приступая к лечению **НЦД**, необходимо провести тщательную дифференциальную диагностику и быть уверенным в диагнозе этого заболевания.

Приводим *диагностические критерии* нейроциркуляторной дистонии (В. И. Маколкин, С. А. Аббакумов, 1996).

А. Основные критерии

1. Своеобразные кардиалгии, свойственные только **НЦД** или невротическим состояниям; они характеризуются следующими особенностями:
 - локализуются в **прекордиальной** области или непосредственно в области верхушечного толчка;
 - имеют ноющий, щемящий характер, небольшую интенсивность;
 - отсутствует непосредственная связь возникновения боли с физическим усилием, положением тела, приемом пищи;

- возникновение или усиление болей связано с эмоциональными факторами, переутомлением, метеофакторами, предменструальным периодом;
 - боли успокаиваются после приема валокордина, корвалола, транквилизаторов.
2. Характерные дыхательные расстройства в виде ощущения "недостатка воздуха" (особенно при волнениях, пребывании в душном помещении), форсированных глубоких вдохов ("тоскливые вздохи"), снижения максимальной легочной вентиляции и увеличения остаточного объема воздуха. В некоторых случаях возникают "дыхательные кризы" с выраженным тахипноэ (до 40-50 в мин), что сопровождается резким уменьшением глубины вдоха, страхом, головокружением, дрожью, сердцебиением, колебаниями АД.
 3. Чрезвычайная лабильность пульса и АД.
 4. Изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ в виде негативных зубцов Т ("неспецифических", несимметричных), преимущественно в правых грудных отведениях; наложения зубца U на зубец Т, а также синдрома ранней реполяризации желудочков.
 5. Характерная лабильность зубца Т и сегмента ST при проведении функциональных проб (инверсия зубца Т при проведении ортостатической и гипервентиляционной проб, возможна депрессия сегмента ST). При наличии исходно негативных зубцов Т характерна их временная реверсия при проведении **велозергометрической** пробы, **изадринового** теста, пробы с хлоридом калия или **β-адреноблокаторами**.

Б. Дополнительные критерии

1. Признаки гиперкинетического состояния кровообращения,
2. Вегетативно-сосудистые симптомы (вегетативно-сосудистые "кризы", головокружения, головные боли, субфебрилитет, температурные асимметрии, **миалгии**, **гипералгезии**, чувство внутренней дрожи).
3. Психоэмоциональные расстройства в виде тревожности, беспокойства, раздражительности, кардиофобии; нарушения сна.
4. Астенический синдром (слабость, низкие значения максимального потребления кислорода, сниженная толерантность к физической нагрузке).
5. Доброкачественность течения без признаков формирования грубой патологии сердечно-сосудистой **системы**, неврологических и психических расстройств.

Достоверный диагноз *НЦД* устанавливается при наличии двух или более основных и не менее двух дополнительных критериев.

Лечебная программа при НЦД:

1. Этиологическое лечение.
2. Рациональная психотерапия и аутотренинг.
3. Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга, гипоталамуса и внутренних органов.
4. Снижение повышенной активности симпатoadреналовой системы.
5. Фитотерапия.
6. Физиолечение, бальнеотерапия, массаж, иглорефлексотерапия.
7. Симптоматическое лечение.
8. Общеукрепляющие мероприятия (рациональное питание, здоровый образ жизни, ЛФК, климатотерапия, закаливание). Адаптационная терапия.
9. Обучение методике самоуправления.
10. Санаторно-курортное лечение.

1. Этиологическое лечение

Этиологическое лечение *НЦД* должно осуществляться в соответствии с этиологическими формами болезни, представленными в классификации В. И. Маколкина (1991, 1995) (табл. 1).

Устранение этиологического фактора в ряде случаев способствует значительному улучшению состояния больного, уменьшению рецидивов болезни и даже нередко полному выздоровлению.

При психогенной (невротической) форме необходимо устранить воздействие психоэмоциональных и психосоциальных стрессовых ситуаций (нормализовать **семейно-бытовые** отношения, устранить конфликтные ситуации на работе, нормализовать отношения с друзьями, коллегами и т.д.).

При инфекционно-токсической форме *НЦД* важная роль принадлежит тщательной санации полости рта, лечению хронических очагов носоглоточной инфекции, своевременной (по показаниям!) **тонзиллэктомии**.

При *НЦД*, обусловленной физическими и профессиональными факторами, необходимо полное исключение профессиональных вредностей, а в некоторых случаях даже рациональное трудоустройство.

Табл. 1. Рабочая классификация НЦД

Этиологические формы	Клинические синдромы	Степень тяжести
Эссенциальная (наследственно-конституциональная)	Кардиалгический	Легкая
Психогенная (невротическая)	Тахикардальный	Средняя
Связанная с физическим перенапряжением	Астенический	Тяжелая
Обусловленная физическими и профессиональными факторами	Периферические сосудистые нарушения (в том числе вегетативные кризы)	
Инфекционно-токсическая	Респираторные расстройства	
Смешанная	Миокардиодистрофия	

При НЦД, связанной с физическим перенапряжением, необходимо исключить чрезмерные физические нагрузки (например, слишком интенсивные спортивные тренировки) с последующим постепенным и оптимальным расширением режима физической активности.

При НЦД, связанной с очевидными гормональными расстройствами у женщин, необходимо (совместно с гинекологом-эндокринологом) проводить лечение половыми гормонами.

При вторичных НЦД, развивающихся на фоне заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой сферы, в первую очередь необходимо проводить лечение этих заболеваний, что улучшает течение НЦД.

2. Рациональная психотерапия, аутотренинг

Рациональная психотерапия является важнейшим методом лечения больных НЦД. Нередко она может быть значительно эффективнее, чем медикаментозное лечение. Лечащий врач или психотерапевт должны объяснить больному суть заболевания и основных симптомов, обязательно подчеркнуть их доброкачественность, благоприятный прогноз и возможность полного выздоровления. Психотерапия может проводиться индивидуально и в группах больных, страдающих НЦД. В некоторых случаях психотерапию целесообразно проводить в присутствии близких родственников больного с тем, чтобы проинформировать их о сути заболевания и возможности его излечения.

Большая роль в выздоровлении больного принадлежит самовнушению. Больного следует научить формулам самовнушения,

позволяющим уменьшить или устранить неприятные субъективные проявления болезни. Самовнушение должно сочетаться с аутотренингом по методике Шульца и **миорелаксацией**. Методы аутотренинга и миорелаксации подробно изложены в соответствующих руководствах.

При очень упорном течении НЦД возможно использование внушения в гипнотическом состоянии.

Важную роль в лечении НЦД играет **эстетотерапия** — лечение с использованием живописи, театра, музыки, художественной литературы оптимистического направления.

3. Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга, гипоталамуса и внутренних органов

В патогенезе НЦД ведущую роль играют нарушения лимбической и **гипоталамической** систем, что в свою очередь ведет к дисфункции вегетативной нервной системы, прежде всего к активации **симпатоадреналовой** системы, **микроциркуляторным** нарушениям и другим проявлениям болезни. Нормализацию этих нарушенных регулирующих отношений на уровне лимбической зоны мозга и гипоталамуса можно рассматривать как одно из направлений патогенетической терапии.

3.1. Применение валерианы и травы пустырника

Валериана и трава пустырника обладают не только успокаивающим действием, но и "стволовым" эффектом, т.е. нормализуют функцию ствола мозга и гипоталамуса.

Корень валерианы или трава пустырника принимаются в виде настоев (из 10 г на 200 мл воды) по $\frac{1}{4}$ стакана 3 раза в день и на ночь в течение 3-4 недель.

3.2. Лечение транквилизаторами

Транквилизаторы обладают антиневротическими свойствами, снимают чувство страха, тревоги, эмоциональной, психической напряженности. Наиболее часто применяются следующие препараты.

Элениум (напотон, **хлосепид**) — назначается по 0.005-0.01 г 2-3 раза в день.

Сибазон (диазепам, седуксен, **реланиум**) — назначается в дозе 2.5-5 мг 2-3 раза в день, при выраженном чувстве страха разовая доза может быть повышена до 10 мг; препарат снижает также частоту **симпатоадреналовых** кризов.

Феназепам — является высокоактивным транквилизирующим препаратом, рекомендуется принимать по 0.5 мг 2-3 раза в день.

Нозепам (оксазепам, **тазепам**) — принимается по 0.01 г 2-3 раза в день.

Мезапам (рудотель) — принимается по 0.01 г 2-3 раза в день.

Триоксазин — "дневной" транквилизатор, принимается по 0.3 г 3 раза в день.

Мебикар — обладает транквилизирующими свойствами, но не имеет миорелаксирующего и снотворного эффекта, не мешает рабочему процессу днем. Назначается по 0.3-0.6 г 2-3 раза в день.

Грандаксин — по действию близок к мебикару, применяется по 0.05-0.1 г 2-3 раза в день.

Транквилизаторы принимаются в течение 2-3 недель, они особенно показаны в предвидении стрессовых ситуаций. Следует помнить, что длительное и в больших дозах применение транквилизаторов нецелесообразно, так как может сделать больного безынициативным, пассивным. Кроме того, на фоне длительного лечения транквилизаторами иногда бывает трудно принять быстрое ответственное решение в экстренной ситуации.

3.3. Комбинированные препараты беллоид и белласпон

Беллоид и **белласпон** уменьшают возбудимость центральных и периферических **адренергических** и **холинергических** структур, оказывают успокаивающее и нормализующее влияние на **гипоталамическую** зону мозга. Они являются своего рода "вегетативными корректорами", нормализуя функцию обоих отделов вегетативной нервной системы.

Беллоид — в 1 таблетке препарата содержится 0.03 г барбитала, 0.1 мг алкалоидов **белладоны**, 0.3 мг эрготоксина. Назначается по 1 таблетке 2-3 раза в день.

Беллатаминал (белласпон) — 1 таблетка содержит 0.02 г фенобарбитала, 0.3 мг **эрготамина**, 0.3 мг алкалоидов белладонны. Назначается по 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

Препараты противопоказаны при глаукоме, **беременности**, выраженных явлениях церебрального атеросклероза.

3.4. Антидепрессанты

Учитывая важную роль в развитии ЦНС нарушений лимбической зоны мозга, **определяющей** эмоциональный статус, и явное преобладание при НЦД отрицательно окрашенных эмоций, в комплексной терапии больных следует предусмотреть применение антидепрессантов. Они показаны прежде всего при депрессии. Важно помнить, что нередко бывают маскированные депрессии, когда депрессия маскируется разнообразными **соматоневрологическими** нарушениями. Такую маскированную (первичную) депрессию следует отличать от вторичной депрессии при НЦД.

Применение антидепрессантов должно быть дифференцированным (А. В. Вейн, 1995). В случае тревожной, **ажитированной** депрессии показан **амитриптилин** (триптизол) по 50-75 мг/сут; при астенических формах депрессии — **имипрамин** (имизин, мелипрамин) по 50-100 мг/сут. При выраженных ипохондрических явлениях назначают **терален** по 20-40 мг/сут, **меллерил** по 30-50 мг в сутки. При нетяжелой депрессии можно применить **азафен** в дозе 0.075-0.125 г в сутки. В ряде случаев эффективно **сочетанное** применение транквилизаторов и антидепрессантов. Дозы антидепрессантов должны быть индивидуально подобранными, их следует "титровать", начиная от малых ($1/2$ таблетки на прием) и постепенно повышая до оптимальных. Лечение продолжается около 4-6 недель (иногда 8-10 недель и дольше). По мере уменьшения депрессии дозы антидепрессанта снижаются.

3.5. Ноотропные препараты

Ноотропные препараты являются нейрометаболическими средствами, они улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии. Эти лекарственные средства активируют интеллектуальные функции головного мозга, улучшают память, что особенно важно для больных **НЦД**, занимающихся интеллектуальными видами трудовой деятельности.

Ноотропные препараты особенно показаны больным **НЦД** при наличии в клинической картине признаков адинамии, астенических, ипохондрических нарушений. Они могут быть применены как вспомогательные средства при лечении депрессивных состояний, резистентных к антидепрессантам.

Пирицетам (ноотропил) — назначается в капсулах или таблетках по 0.4 г 3 раза в сутки в течение 4-8 недель. При необходимости можно повысить дозу до 0.8 г 3 раза в день.

3.6. Цереброангиокорректоры

Цереброангиокорректоры нормализуют мозговое кровообращение, что положительно влияет на функциональное состояние лимбической зоны мозга и гипоталамуса. Эти средства особенно целесообразны при церебральных **ангиодистонических** головных болях, головокружениях, сопутствующем шейном остеохондрозе.

Кавинтон (винпацетин) — применяется в таблетках по 0.005 г по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Стугерон (циннаризин) — назначается в таблетках по 0.025 г по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Даларгин — аналог **опиодных пептидов-энкефалинов**, обладает болеутоляющим и **антидепрессантным** действием и способен нормализовать церебральную гемодинамику.

Препарат выпускается в ампулах, содержащих 0.001 г лиофи-

лизированного порошка. Содержимое ампулы разводят в 1 мг изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутримышечно 2 раза в день в течении 3-4 недель. **Даларгин** обладает также способностью ускорять заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также оказывает гипотензивный эффект. Можно применять **даларгин** в виде электрофореза. Анод смачивается раствором **даларгина**, содержащим в 1 мл 1 мг препарата, накладывается на рефлексогенные зоны **C_{IV}-D_{II}**, **D_{VIII}-L_{II}**. Плотность тока в первой процедуре 0.06 мА/см^2 , длительность — 20 мин. В дальнейшем можно увеличивать плотность тока на 0.02 мА . Курс лечения — 12-15 процедур. Положительное влияние оказывает также **интраназальный электрофорез даларгина**.

4. Снижение повышенной активности симпатoadреналовой системы

Нормализация тонуса симпатoadреналовой системы является патогенетическим методом лечения наиболее частого **гипертензивного** варианта **НЦД**, характеризующегося высокой симпатoadреналовой активностью. С этой целью применяют **β -адреноблокаторы**.

Безусловные показания к назначению β -адреноблокаторов:

- тахикардия (число сокращений сердца в 1 мин 90 и более и увеличение до 120 в 1 мин в **ортостазе**, при эмоциональном и физическом напряжении, приеме пищи);
- частые **симпатoadреналовые** кризы.

Относительные показания к назначению β -адреноблокаторов:

- склонность к тахикардии и повышению АД;
- **пароксизмальные** нарушения сердечного ритма, экстрасистолическая аритмия;
- выраженные кардиалгии на фоне склонности к тахикардии;
- изменения конечной части ЭКГ в виде сглаженного, сниженного или отрицательного зубца Т с положительной динамикой после пробы с **β -адреноблокаторами**;
- сниженная толерантность к физической нагрузке в сочетании с тенденцией к повышению АД.

Наиболее часто применяется **анаприлин** (**индерал**, **обзидан**) в суточной дозе от 40 до 120 мг, дозы подбираются индивидуально в зависимости от уровня АД, частоты пульса, индивидуальной переносимости. Курс лечения **β -адреноблокаторами** длится от 2 недель до 5-6 месяцев, в среднем 1-2 месяца. После достижения терапевтического эффекта дозу снижают вдвое или втрое. В периоды зна-

чительного улучшения или нормализации состояния β -адреноблокаторы можно отменить.

У женщин больший эффект можно наблюдать от лечения **тразикором** (0.02-0.04 г 3 раза в день) или **корданумом** (0.05 г 3-4 раза в день).

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов:

- **брадикардия;**
- артериальная **гипотензия;**
- синдром слабости синусового узла;
- нарушения **атриовентрикулярной** проводимости;
- явления бронхиальной обструкции;
- индивидуальная плохая переносимость β -адреноблокаторов.

5. Фитотерапия

Фитотерапия способствует нормализации **гипоталамо-висцеральных** взаимоотношений, деятельности сердечно-сосудистой системы, сна. Рекомендуются следующие сборы.

Сбор № 1

Ромашка лекарственная (цветы)	Юг	Две чайные ложки измельченного сбора залить 1 стаканом воды,
Ландыш майский (цветы)	Юг	настоять в течение 3 ч, затем про-
Фенхель (плоды)	20 г	кипятить, остудить, процедить.
Мята перечная (листья)	30 г	Принимать по 40 мл (2.5 столовые
Валериана (корень)	40 г	ложки) 5 раз в день.

Сбор № 2

Пустырник (трава)	20 г	1 чайную ложку сбора залить 1 ста-
Валериана (корень)	20 г	каном кипятка, настоять 2 ч, проце-
Календула (цветки)	20 г	дить. Принимать по 1 столовой
Тмин (плоды)	20 г	ложке 4-5 раз в день.
Укроп (семена)	20 г	

Сбор № 3

Боярышник (цветки)	20 г	1 столовую ложку измельченного и
Ландыш (цветки)	Юг	смешанного сбора залить 1 стака-
Хмель (шишки)	Юг	ном холодной кипяченой воды, на-
Мята перечная (листья)	15 г	стоять в прохладном месте в тече-
Фенхель (плоды)	15 г	ние 3 ч, затем сварить, остудить,
Валериана (корень)	20 г	процедить. Принимать по $\frac{1}{4}$ ста-
		кана 4 раза в день за 20 мин до
		еды.

Сбор № 4

Сушеница болотная (травы)	15 г	2 столовые ложки сбора залить 1 стаканом кипятка, настоять 5-6 ч (лучше в термосе), процедить. Принимать по 2 столовых ложки 4 раза в день после еды
Астрагал (травы)		
Донник (травы)	20 г	
Хвощ полевой (травы)	20 г	

Сбор № 5

Трава пустырника	5 г	2 столовые ложки сбора залить 2 1/2 стакана кипятка (в термосе). Настаивать 6-8 ч. На следующий день принять настой в 3 приема за 20 мин до еды
Трава омелы белой	3 г	
Трава астрагала	2 г	
Лист подорожника большого	1 г	
Плоды мордовника	1 г	
Цветки липы	1 г	
Трава мелиссы	2 г	
Лист брусники	1 г	
Лист черники	1 г	
Трава тысячелистника	1 г	

При отсутствии возможности приготовить указанные сборы можно принимать настои, приготовленные из следующих растений

- *настой травы пустырника* (2 столовые ложки травы на 300 мл кипятка) по 1/2 стакана 3 раза в день,
- *настой корня валерианы* — 2 столовые ложки заварить в двух стаканах кипятка, настоять 40 мин, процедить. Принимать по четверти стакана 4-5 раз в день,
- *настой омелы белой* (15 г на 200 мл воды) по 1 столовой ложке 3 раза в день,
- *настой сушеницы болотной* (готовится и принимается как настой травы пустырника)

При выраженной общей слабости, склонности к низкому АД и при нормальном АД назначаются **адаптогены** (см гл "Лечение нейроциркуляторной артериальной гипотензии")

Улучшение при фитотерапии наступает через 2-3 недели нормализуются сон и АД, уменьшается слабость. Однако стойкий эффект достигается лишь в случае длительного и регулярного приема трав (в течение 6-8 месяцев)

Через 1-2 месяца на фоне хорошего самочувствия можно делать перерывы на 7-10 дней, а после перерыва по возможности менять сборы. После проведенного курса лечения с профилактической целью (даже при удовлетворительном состоянии) рекомендуется прием сборов в течение 2 месяцев 2 раза в год — весной и осенью

Е П Шмерко и И Ф Мазан (1993) рекомендуют при НЦД по гипертоническому типу принимать следующие сборы

Сбор № 6

Трава пустырника	3 5 г	Мелкоизмельченное растительное сырье перемешать, 2-3 столовые ложки залить 500 мл крутого кипятка. Настаивать 2 ч. Процедить. Добавлять по вкусу мед и лимон. Принимать по 1/3 стакана 5-6 раз в день за 20 мин до еды.
Трава Melissa	2 5 г	
Цветки и плоды боярышника	1 5 г	
Трава омелы	1 г	
Трава барвинка малого	1 5 г	
Семя овса посевного	5 г	
Листья и плоды смородины черной	5 г	
Листья подорожника	2 г	
Цветки ромашки аптечной	2 г	
Цветки календулы	2 г	
Плоды шиповника	5 г	

Сбор № 7

Корневища и корни валиерианы	1 г	Готовить и применять, как сбор № 6
Корневища и корни синюхи	1 г	
Трава хвоща полевого	2 г	
Листья березы	2 г	
Семена укропа	1 г	
Семена овса	5 г	
Цветки календулы	2 5 г	
Цветки ромашки аптечной	2 5 г	
Цветки ландыша	1 г	
Листья и плоды смородины черной	5 г	
Плоды шиповника	5 г	

Сбор № 8

Цветки и плоды боярышника	2 г	Готовить и применять, как сбор № 6
Плоды тмина обыкновенного	1 г	
Трава руты пахучей	1 5 г	
Трава пустырника	3 г	
Трава Melissa лекарственной	2 г	
Трава донника лекарственного	1 г	
Цветки бессмертника	2 г	
Семена овса посевного	5 г	
Листья, плоды смородины черной	5 г	
Цветки календулы	3 г	
Трава сушеницы болотной	6 г	
Плоды шиповника	5 г	

Сбор №9

Трава барвинка малого	4 г	Готовить и применять, как сбор №6.
Цветки тысячелистника	2,5 г	
Плоды фенхеля	1 г	
Трава мяты	2,5 г	
Трава донника	1,5 г	
Листья березы	2 г	
Семена овса посевного	5 г	
Листья и плоды смородины черной	5 г	
Трава сушеницы	4 г	
Цветки ромашки аптечной	3 г	
Плоды шиповника	5 г	
Плоды рябины	5 г	
Листья одуванчика	3 г	

Одновременно с приемом настоев лекарственных растений внутрь рекомендуется лечение ваннами с добавлением лекарственных трав.

Сбор № 10 (для фитованн)

Трава донника	5 ч	Сырье измельчить, перемешать. Взять 100 г смеси, поместить в эмалированную посуду, залить 3 л кипятка. Настаивать в течение 2 ч. Процедить и вылить настой в ванну. Ванну принимать при температуре 32 °С, длительность ванны 10-15 мин. На курс — 10 ванн.
Трава сушеницы	5 ч	
Трава ромашки аптечной	10 ч	
Трава календулы	10 ч	
Листья березы	5 ч	
Трава пустырника	6 ч	
Листья мать-и-мачехи	5 ч	
Трава укропа	3 ч	
Листья смородины черной	6 ч	
Трава зверобоя	6 ч	

Сбор № 11 (для фитованн)

Трава валерианы	5 ч	Готовить и применять, как сбор № 10.
Трава пустырника	5 ч	
Листья боярышника	5 ч	
Трава сушеницы	10 ч	
Листья ландыша	5 ч	
Листья березы	5 ч	
Трава тимьяна обыкновенного	5 ч	
Трава вереска	5 ч	
Солома овса посевного	10 ч	
Трава мяты	10 ч	

Сбор № 12

Листья подорожника	5 ч	Готовить и применять, как сбор № 10.
Трава донника	5 ч	
Трава пустырника	5 ч	
Трава синюхи	5 ч	
Трава сушеницы	8 ч	
Трава ромашки аптечной	6 ч	
Трава календулы	6 ч	
Трава тысячелистника	5 ч	
Трава зверобоя	5 ч	
Листья смородины черной	6 ч	
Трава тмина обыкновенного	5 ч	

6. Физиолечение, бальнеотерапия, массаж, иглорефлексотерапия

В целях регулирующего воздействия на ЦНС, а также уменьшения проявлений **кардиалгического** синдрома, экстрасистолической аритмии применяют **электросон**. Для получения успокаивающего эффекта больным с **кардиалгическим, гипертензивным, аритмическим** синдромами, особенно протекающими на фоне **гиперсимпатикотонии**, назначают электросон с частотой 10-25 Гц продолжительностью от 20 до 40 мин ежедневно, курс лечения составляет 15 сеансов. При гипотензивном типе НЦД электросон назначают с постепенно возрастающей (через 3-4 сеанса) частотой импульсов (10-20-40 Гц).

Процедуры **электрофореза** при НЦД следует назначать дифференцированно с учетом ведущего клинического синдрома.

При **гипертензивном** синдроме проводят электрофорез 5-10% раствора натрия или калия бромида, 5% раствора магния **сульфата**, 1% раствора **эуфиллина**, 2% раствора папаверина, 1% раствора дибазола, **анаприлина** (40 мг на процедуру) по методике общего воздействия либо по воротниковой методике.

При гипотензивном синдроме можно применить электрофорез кофеина. Процедуры длительностью 10-20 мин проводят при силе тока 5-7 мА, через день. Курс лечения состоит из 15 процедур.

При выраженной **астенизации** применяют гальванический анодный воротник по Шербаку, длительность процедуры 10-20 мин, через день, курс лечения состоит из 15-20 процедур.

При выраженных проявлениях кардиалгического синдрома рекомендуется электрофорез 5-10% раствора новокаина, 0,5-1% раствора никотиновой кислоты преимущественно по методике общего воздействия или по **кардиальной** методике (электроды помещают на область сердца и в межлопаточной области). При аритмическом синдроме назначается электрофорез 5% раствора

новокаина, 2% раствора панангина или анаприлина по кардиальной методике.

При выраженных клинических проявлениях гипоталамической дисфункции, вегетативно-сосудистых пароксизмах можно рекомендовать интраназальный электрофорез реланиума (седуксена). Курс лечения состоит из 10 процедур.

Следует, однако, подчеркнуть, что у большинства больных НЦД имеется повышенная чувствительность к электропроцедурам, поэтому у многих из них возможно усиление субъективных проявлений НЦД под влиянием электротерапии. В таком случае не следует настаивать на продолжении лечения электропроцедурами.

Положительное влияние на больных НЦД оказывают *водные процедуры*.

Применяют души (дождевой, циркулярный, подводный, душ-массаж), обливания, сухие и влажные укутывания. Выраженное седативное действие оказывают ванны валериановые, хвойные, кислородные, азотные и жемчужные (температура 36-37 °С) продолжительностью от 8 до 15 мин. Ванны назначаются через день, курс лечения состоит из 10-12 ванн. Важно варьировать температуру воды в ванне в зависимости от индивидуальных особенностей больного. При резком преобладании процессов **возбуждения**, кардиальном и аритмическом типах НЦД показаны гидропроцедуры индифферентной температуры (35-36 °С), при гипотензивном — более низких температур (32-33 °С).

При **гипертензивном** и **кардиальном** типах НЦД рекомендуются ванны радоновые, сероводородные (концентрация сероводорода 1.8 ммоль/л), йодобромные; при гипотензивном варианте — углекислые (18-20 ммоль/л), йодобромные; при вазомоторном синдроме — сероводородные и углекислые. Температура воды во всех ваннах 35-36 °С, продолжительность 8-15 мин, ванны назначаются через день, курс лечения — 10 ванн.

При выраженном преобладании процессов возбуждения лучшее действие оказывают радоновые и азотные ванны, при выраженной **астенизации** — углекислые. Радоновые и йодобромные ванны целесообразны также при остеохондрозе.

При преобладании церебральных симптомов в качестве отвлекающей процедуры рекомендуются местные ванны: ножные (пресные, горчичные), температура воды в ванне 40-42 °С, продолжительность — 10-15 мин; ванны по Гауффе продолжительностью до 15 мин с доведением температуры до 45 °С; курс лечения состоит из 10-15 процедур. С этой же целью назначают "парафиновые" сапожки (температура парафина 50-55 °С) по 20-30 мин через день, курс — 10 процедур (Л. Е. Михню, К. Д. Бабов, 1995).

В настоящее время в лечении больных НЦД получает распространение *аэроионотерапия* (Г. М. Покалев, 1994).

Используются аэроионизаторы для индивидуального ("Рига") и коллективного пользования (электроэфлювиальный аэроиони-

затор "плафон Чижевского"). В процессе ионизации воздуха образуются аэроионы отрицательного и положительного знаков с коэффициентом их униполярности 0.1-0.2 с преимущественным количеством аэроионов отрицательного знака. Больные находятся на расстоянии 70-100 см от прибора, продолжительность сеанса 20-30 мин, в течение этого времени больной вдыхает воздух, заряженный отрицательными ионами. Курс лечения составляет 12-14 сеансов. Под влиянием аэроионотерапии отмечаются снижение АД (на 5-20 мм рт. ст.), урежение сердечных сокращений, повышение газообмена, увеличение потребления кислорода, исчезновение бессонницы, уменьшение головных болей, слабости.

Массаж оказывает положительное влияние на больных **НЦД**. Больным полезен общеукрепляющий массаж, рекомендуется острый (щадящий) массаж шейного и грудного отделов позвоночника при остеохондрозе межпозвонковых дисков этих отделов.

Эффективным методом лечения **НЦД** является *точечный массаж*, который может выполнить сам больной и его родственники. Приводим рекомендации по точечному массажу В. С. Ибрагимовой (1983).

При холодных ногах **проводят** массаж точек первой группы (см. ниже). Воздействие на точки 1, 2, 6, 7, 9 проводится возбуждающим методом, приемом глубокого надавливания с вращением по ходу часовой стрелки и **вибрацией** в течение -1 мин. Воздействие на точки 3-5, 8, 10, 11 производится успокаивающим методом, приемом легкого надавливания с вращением в течение 2-5 мин.

Точки первой группы.

Точка 1 — симметричная, находится на подошвенной поверхности в ямке, которая образуется при сгибании пальцев. Массировать поочередно справа и слева в положении сидя.

Точка 2 — симметричная, находится на 3 мм в сторону II пальца от угла ногтевого ложа большого пальца стопы. Массировать одновременно справа и слева в положении сидя с опущенными ногами.

Точка 3 — **симметричная**, находится на тыле стопы в наиболее узком месте промежутка между I и II плюсневыми костями. Массировать аналогично точке 2.

Точка 4 — симметричная, находится на голени на 3 **цуня** выше внутренней лодыжки. Массировать аналогично точке 2.

Точка 5 — симметричная, находится на голени на 3 цуня ниже надколенника и на 1 цунь кнаружи от переднего края большеберцовой кости. Массировать аналогично точке 2.

Точка 6 — симметричная, находится на середине свода стопы. Массировать аналогично точке 1.

Точка 7 — симметричная, находится на границе тыльной и подошвенной поверхностей стопы между I плюсневой костью и основной фалангой большого пальца. Массировать одновременно справа и слева в положении сидя.

Точка 8 — симметричная, находится на тыле стопы между головками I и II плюсневых костей. Массировать аналогично точке 7.

Точка 9 — симметричная, находится на голени на 2 **цуня** выше внутренней лодыжки. Массировать аналогично точке 7.

Точка 10 — симметричная, находится на бедре на 3 **цуня** выше и несколько **кнутри** от надколенника. Массировать одновременно справа и слева в положении сидя.

Точка 11 — симметричная, находится на голени на 6 **цуней** выше наружной лодыжки между костью и мышцами. Массировать аналогично точке 10.

1 **цунь** — расстояние между концами складок предельно согнутого среднего пальца на левой руке у мужчины, на правой руке у женщины.

Курс точечного массажа состоит из 12 ежедневных сеансов, перерыв 7 дней, затем курс повторяют.

При холодных руках проводят массаж точек второй группы. Воздействие на точки 1, 5-8 производится тонизирующим методом, приемом глубокого надавливания с вращением и вибрацией в течение $1\frac{1}{2}$ -1 мин. Воздействие на точки 2-4 производится успокаивающим методом, приемом легкого надавливания с вращением в течение 3-5 мин.

Точки второй группы.

Точка 1 — **несимметричная**, находится на задней срединной линии между остистыми отростками VII шейного и I грудного позвонков. Массировать в положении сидя, голова слегка наклонена вперед.

Точка 2 — симметричная, находится на 3 мм кнаружи от угла ногтевого ложа большого пальца кисти. Массировать поочередно справа и слева, рука лежит на столе.

Точка 3 — симметричная, находится на 3 мм в сторону указательного пальца от угла ногтевого ложа среднего пальца кисти. Массировать аналогично точке 2.

Точка 4 — симметричная, находится на 3 мм в сторону безымянного пальца от угла **ногтевого** ложа мизинца. Массировать аналогично точке 2.

Точка 5 — симметричная, находится на ладони у основания I пястной кости. Массировать аналогично точке 2.

Точка 6 — симметричная, находится в центре ладони между III и IV пястными костями. Массировать аналогично точке 2.

Точка 7 — симметричная, находится на ладони в самой широкой части промежутка между IV и V пястными костями. Массировать аналогично точке 2.

Точка 8 — симметричная, находится на предплечье на $1\frac{1}{2}$ **цуня** выше средней складки запястья в углублении у шиловидного отростка лучевой кости. Массировать аналогично точке 2.

Курс точечного массажа состоит из 12 ежедневных сеансов, повторные курсы проводят с 7-10-дневным перерывом.

Указанные методики точечного массажа не только нормализуют микроциркуляцию в руках и ногах, но одновременно улучшают **общее** состояние больных.

Иглорефлексотерапия оказывает следующее положительное влияние на больных **НЦД**:

- нормализует функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы;
- устраняет вегетативно-сосудистую **дистонию**;
- повышает адаптационные возможности организма;
- улучшает трофику, метаболизм и функциональную деятельность внутренних органов;
- оказывает **анальгезирующее воздействие**, позволяет купировать головные боли и боли в области сердца;
- нормализует артериальное давление.

Иглорефлексотерапия может проводиться по классическому традиционному методу или в виде электроакупунктуры. Обычно применяется тормозной вариант иглорефлексотерапии с постепенным увеличением числа точек. Первый курс включает 10 сеансов, после 2-недельного перерыва назначается второй и через 1.5 месяца — третий курс.

При иглорефлексотерапии для восстановления функций центральной нервной системы, снятия эмоционального напряжения, полчения седативного эффекта используются точки цзу-сань-ли (36E), шэнь-мень (7C), шень-тин (24VG). Для снятия болевого синдрома в области сердца, головных болей с их отражением на мышцы шеи, лица используется **анальгезирующий эффект** точек **тянь-ту** (22VC), **сан-инь-цзяо** (6RP), **фэн-чи** (20VB), **бай-хуэй** (20VG), **вай-гуань** (5TR), для снижения АД — точки **вай-гуань** (5TR), **нэй-тин** (44E), для нормализации сердечного ритма — **сан-инь-цзяо** (6RP).

Под влиянием иглорефлексотерапии значительное улучшение состояния наблюдается у 65-70% больных.

Для электроакупунктуры Г. М. **Покалев** (1994) рекомендует использовать прибор ЭЛАП-1, который воздействует на биологически активные точки поверхности тела гальваническим током. Воздействие осуществляется электродом прибора на отдаленные точки общеукрепляющего действия (**чи-цзе** — 5P) по 2 мин последовательно на каждую точку с обеих сторон. С помощью аппарата ЭЛАП-1 можно вводить в биологически активные точки лекарственные вещества путем микроэлектрофореза, например, 2% раствора новокаина. Прибор позволяет отыскать биологически активные точки методом световой индикации, основанном на снижении величины электрического сопротивления в точках воздействия.

Метод микроэлектрофореза достаточно эффективен при НЦД гипертонического и гипотонического типов. Рекомендуется воздействие на точки хэн-гу (11R), нэй-гуань (6MC). Больным с артериальной гипотензией ток подается со знаком “-”, электрофорез проводится с 1% раствором адреналина; больным с артериальной гипертензией — ток со знаком “+”, электрофорез — с 2% раствором дибазола, длительность процедуры — по 2 мин в каждой точке.

В комплексную терапию больных НЦД целесообразно включать использование таких портативных индивидуальных приборов как чрезкожный стимулятор нервной системы (ЧСНС-II) и “Биоимпульс”, обладающих стимулирующим, обезболивающим и рефлекторным действием.

7. Симптоматическое лечение

7.1. Лечение кардиалгического синдрома

При умеренно выраженном болевом синдроме в области сердца могут быть эффективны препараты легкого успокаивающего действия, уменьшающие тахикардию и обладающие антиаритмическим действием: валокордин — 30-40 капель 3-4 раза в день; корвалол — 20 капель 3 раза в день; настойка валерианы, пустырника — 30-40 капель 3-4 раза в день; капли Зеленина (настойка белладонны — 5 мл, настойка майского ландыша — 10 мл, настойка валерианы — 10 мл, ментола — 0.2 г) — по 20 капель 3-4 раза в день. Лечение этими препаратами проводится в течение 3-4 недель.

У многих больных кардиалгии уменьшаются или даже исчезают под влиянием лечения β -адреноблокаторами.

Многим больным могут существенно помочь антагонисты кальция, особенно при склонности к артериальной гипертензии: рекомендуется *нифедипин* (кордафен, коринфар) по 0.01 г 2-3 раза в день. Следует помнить, что этот препарат может вызвать у больных значительную тахикардию, к которой больные НЦД вообще предрасположены. Поэтому при тахикардии предпочтение следует отдавать *верапамилу* (финоптину, изоптину) — по 0.04 г 2-3 раза в день или *дилтиазему* — 0.03-0.06 г 2-3 раза в день.

При упорных кардиалгиях, особенно сопровождающихся гиперестезией кожи в области сердца, показаны аппликации на кардиальную область меновазина (2.5 г ментола, 1 г новокаина, 1 г анестезина, спирта этилового 70% — до 100 мл).

Эффективна также иглорефлексотерапия, электроанальгезия, точечный массаж.

Полезен самомассаж в области сердца. Г.М.Покалев (1994) предлагает больному массировать область сердца губкой, фланелью, лучше эбонитовым кругом в течение 10-15 мин, дополни-

тельно массажной щеткой раздражать область грудного отдела позвоночника, функционально связанного с сердцем. Указанная методика позволяет купировать боли в области сердца.

В ряде случаев упорные кардиалгии сопровождаются зонами **гиперальгезии** в области **грудинно-ключичных** сочленений, повышенным тонусом мышц передней грудной стенки.

При наличии этих **триггерных** зон целесообразно обкалывание их новокаином.

В. И. Маколкин (1995) указывает, что наряду с иглорефлексотерапией при кардиалгии эффективны также **дарсонвализация** в проекции болевых ощущений, а также **лазер-магнитная** рефлексотерапия (аппликация на "активные" точки микромагнитов или воздействие лучом низкоинтенсивного гелий-неонового лазера).

7.2. Лечение тахикардialного синдрома

Тахикардия при НЦД носит функциональный, **неврогенный** характер. Больному рекомендуются прием валокардина, корвалола (см. выше), экстракта боярышника — по 20-25 капель 3 раза в день в течение 3-4 недель. При упорной тахикардии показано лечение β -адреноблокаторами.

7.3. Лечение аритмического синдрома

Наиболее частым видом аритмий у больных НЦД является экстрасистолия функционального ("неврогенного") характера. Лечение проводится β -адреноблокаторами, а при экстрасистолии "покоя" целесообразно назначение холинолитиков (белладонны, платифиллина, капель Зеленина). Лечение функциональной экстрасистолии подробно изложено в гл. "Лечение аритмий сердца".

7.4. Лечение пограничной артериальной гипертензии

Лечение пограничной артериальной гипертензии проводится прежде всего *немедикаментозными методами* (см. гл. "Лечение гипертонической болезни"). Нормализующее влияние на артериальное давление оказывают также *β -адреноблокаторы*.

7.5. Лечение синдрома миокардиодистрофии

При развитии синдрома миокардиодистрофии необходимо назначение препаратов, улучшающих метаболизм миокарда. Рекомендуются *рибоксин* в таблетках по 0,2 г по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца; *натрия аденозинтрифосфат 1%* раствор по 1-2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20-30 дней; *кокарбоксилаза* (кофермент витамина В₁) по 50 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 20 дней; *липоевая кислота* по 0,025 г 3 раза в день в течение 1 месяца; *фосфаден; дипромоний* 0,02 г 3 раза в день

в течение 1.5 месяца. Подробно см. в гл. "Лечение миокардиодистрофии".

7.6. Лечение респираторного синдрома

При выраженных респираторных явлениях рекомендуются специальные дыхательные упражнения, направленные на формирование грудобрюшного дыхания (т.е. дыхания с включением брюшной стенки); необходимо придерживаться правильных соотношений между длительностью вдоха и выдоха (1:2).

Большую роль играет правильная психотерапия, направленная на устранение психогенной гипервентиляции. Следует внушать пациенту, что у него нет настоящей одышки, потому что нет никаких органических заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, которые могли бы обусловить одышку. Необходимо объяснить и показать, каким должно быть нормальное дыхание, и объяснить больному, что гипервентиляция вредна и вызывает головокружения, обморочные состояния.

Больной должен научиться правильно дышать и контролировать свое дыхание.

При недостаточной эффективности дыхательных упражнений добавляют короткие курсы транквилизаторов, полезна иглорефлексотерапия. А. М. Вейн (1991) рекомендует использовать прием биологической обратной связи с сопряженным моторным сопровождением (движение руки одновременно с циклом дыхания), что позволяет быстрее скорригировать дыхательную функцию при респираторном синдроме.

7.7. Лечение астенического синдрома

В лечении астенического синдрома большое значение имеют:

- рациональный режим труда и отдыха;
- нормализация сна;
- занятия лечебной физкультурой в **тренирующем** режиме;
- точечный самомассаж с воздействием на следующие четыре точки (В.С.Ибрагимова, 1983):

точка 1 — симметричная, находится на пересечении горизонтальной линии, проведенной по верхнему краю уха, и линии, отстоящей на 1.5 см кзади от границы волосистой части головы на виске. Массировать одновременно справа и слева в положении сидя;

точка 2 — симметричная, находится на голени на 3 **цуня** выше наружной лодыжки. Массировать в положении сидя одновременно с обеих сторон;

точка 3 — симметричная, находится на стопе под внутренней лодыжкой. Массировать в положении сидя одновременно с обеих сторон;

точка 4 — симметричная, находится на голени на 2 **цуня** выше внутренней лодыжки. Массировать в положении сидя одновременно с обеих сторон.

Массаж этих точек должен быть тонизирующим, прием — глубокое надавливание с вибрацией в течение $1/2$ -1 мин на каждую точку.

Тонизирующий метод характеризуется коротким сильным надавливанием и быстрым резким удалением пальца от точки. К тонизирующему методу относится и прерывистая вибрация. Для снятия утренней усталости проводится тонизирующий массаж приемом глубокого надавливания в течение -1 мин *точки да-ду*, которая находится на границе тыльной и подошвенной поверхностей стопы между I плюсневой костью и основной фалангой большого пальца. Точка симметричная. Массировать в положении сидя одновременно справа и слева. Для получения прилива бодрости проводится тонизирующий массаж приемом глубокого надавливания в течение -1 мин *точки фэн-фу*, которая находится на задней срединной линии на 3 см выше границы волосистой части головы, под затылочным бугром. Точка несимметричная. Массировать в положении сидя;

- курс лечения препаратами, оказывающими **адаптогенное** действие (см. ниже в разделе "Адаптационная **терапия**");
- применение сбалансированных поливитаминных комплексов с микроэлементами.

7.8. Лечение **синдрома нарушения микроциркуляции и периферических сосудистых нарушений**

Г. М. Покалев (1994) показал, что нарушения микроциркуляции имеются практически у всех больных **НЦД**. В результате **циркуляторных** расстройств (на уровне сосудистого артериального тонуса, венозного оттока и **микроциркуляторных** нарушений) формируются следующие капиллярные синдромы: отечно-дистрофический, геморрагический, синдром ливедо.

Коррекция **микроциркуляторных** и периферических сосудистых нарушений проводится следующим образом:

- в целях уменьшения патологической **вазоконстрикции** применяются антагонисты кальция (**коринфар**, кордафен и др.), они обладают и умеренным **антиагрегационным** эффектом;

- для снижения патологически повышенной проницаемости капилляров рекомендуются **ангиопротекторы** (см. гл. "Лечение сахарного диабета"), наиболее часто применяется ингибитор **брадикинина** — **продектин** (ангинин, пармидин) по 1-2 таблетки 3-4 раза в день в течение 2 месяцев;
- для уменьшения патологически повышенной агрегации тромбоцитов назначаются **антиагреганты**: **курантил**, **трентал**, **аспирин**, (подробно об **антиагрегантах** см. в гл. "Лечение инфаркта миокарда").

7.9. Лечение функциональной половой слабости

При ослаблении эрекции используются: самовнушение успеха в половом акте; секс-тренинг; **адаптогены** (**жень-шень** и др.); прием 1 таблетки **иохимбина** за 1.5-2 ч до полового акта; лечение **прозерин**ом — 0.015 г 3 раза в день внутрь в течение 20 дней. При преждевременной эякуляции показаны **хлорэтиловая** блокада пояснично-крестцовой области, **совкаиновая** мазь на головку полового члена перед половым актом. Подробно — см. гл. "Лечение сахарного диабета".

8. Общеукрепляющая и адаптационная терапия

8.1. Общеукрепляющая терапия

8.1.1. Здоровый образ жизни

Ведение здорового образа жизни более правильно было бы отнести к профилактическим мероприятиям при **НЦД**. Больной должен прекратить курение, злоупотребление алкоголем, соблюдать своеобразный режим гигиены. Необходимо научиться владеть своими эмоциями, самому формировать оптимистическое эмоциональное состояние, трезво и без лишних эмоций воспринимать происходящие события.

Здоровый образ жизни предполагает также режим физической активности с учетом тренированности и выносливости больного, его толерантности к физическим нагрузкам. Чрезвычайно полезны **и**фы в теннис, волейбол, баскетбол, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах. Обязательной должна стать для больного **НЦД** ежедневная утренняя гимнастика.

Следует нормализовать сон. Очень полезно приобщение к природе: работа в саду, частые прогулки в лесу, поездки за город, путешествия пешком по окрестностям города. Многим больным стоит рекомендовать общение с животными, уход за ними. Состояние больного, особенно если он одинок, может значительно

улучшиться, если он займется воспитанием **щенка**, затем взрослой собаки.

Большое значение имеет **приобщение** больного к шедеврам мировой культуры (живописи, музыке, литературе, театру). Это оказывает чрезвычайно благоприятное влияние на состояние больного и способствует его выздоровлению

8.1.2. Лечебное питание

Диета больного НЦД с нормальной массой тела не имеет серьезных ограничений и практически представляет собой рацион здорового человека. Питание должно быть полноценным, с достаточным количеством витаминов, микроэлементов, овощей, фруктов, пищевой клетчатки. Следует ограничить лишь прием кофе, крепкого чая.

Лицам с избыточной массой тела рекомендуются диета № 8, разгрузочные дни и лечение, подробно описанное в гл. "Лечение ожирения".

8.1.3. Лечебная физкультура

Как правило, больные НЦД в силу многочисленных отрицательных субъективных проявлений заболевания избегают физических нагрузок (часто потому, что считают себя тяжело больными) и фактически являются лицами значительно **детренированными** со сниженной толерантностью к физическим нагрузкам.

ЛФК при НЦД повышает адаптацию к физическим нагрузкам, способствует нормализации функций центральной нервной системы; улучшает метаболические процессы, микроциркуляцию; положительно влияет на психические и эндокринные функции.

Основные принципы ЛФК при НЦД:

- постепенное повышение физической нагрузки;
- оптимальное сочетание динамического и статического напряжения;
- включение методов расслабления;
- сочетание ЛФК с элементами психотерапии, приемом **адаптагенов**;
- проведение ЛФК с использованием тренажеров; применение методики постепенного повышения величины нагрузки и метода циклического напряжения (в процессе тренировки на **велотренажере** или **велоэргометре** повышают нагрузку до 150-170 Вт с последующим снижением до 75-100 Вт и повторением этих режимов);
- сочетание ЛФК с дыхательной гимнастикой и рациональной психотерапией.

При увеличении нагрузки по силе и длительности при занятиях ЛФК возможно ухудшение состояния у многих больных. Таким пациентам рекомендуется предварительный прием **адаптогенов** (элеутерококка, **жень-шеня**, заманихи и др.) за неделю до начала занятий, а также в ходе занятий.

По мере улучшения состояния больных переходят к малым спортивным формам: легкий бег, плавание, ходьба на лыжах, просто ходьба (обычная, ускоренная, дозированная или оздоровительная).

На работе больным **НЦД** рекомендуются лечебно-оздоровительные паузы: через каждые 1.5-2 ч работы проводить легкие упражнения, дыхательную гимнастику с последующим расслаблением в течение 10-12 мин.

Для лиц с выраженным **ортостатическим синдромом** (**ортостатическая** артериальная **гипертензия**, ортостатические обмороки) рекомендуется специальный комплекс ЛФК. Производится постепенная тренировка изменения положения тела (лежа-сидя-стоя) с нарастающим ускорением. Рекомендуются также упражнения с постепенным наклоном головы, а также вибрационные упражнения (стоя на носки, а затем быстро на всю ступню с включением элементов вибрации туловища). Наиболее целесообразно при ортостатическом синдроме проводить ЛФК в бассейне (упражнения в воде увеличивают объем движений при остеохондрозе и артрозах, вода используется как средство массажа).

8.2. Адаптационная терапия

8.2.1. Лечение *адаптогенами*

Больные **НЦД** чрезвычайно чувствительны к изменениям метеоусловий, привычного режима небольшой физической активности и т.д. Изменение условий окружающей больного среды вызывает ухудшение его состояния.

Больные также очень плохо адаптированы к отрицательным психоэмоциональным стрессовым ситуациям. В связи с этим актуальной является проблема адаптации больного к окружающей среде.

Препаратами, помогающими лучше адаптироваться ко всем неблагоприятным ситуациям, являются **адаптогены**. Это препараты растительного происхождения, которые оказывают тонизирующее воздействие на центральную нервную систему и функции организма в целом, повышают выносливость при физических и психических нагрузках, **резистентность** к респираторным вирусным инфекциям, благоприятно влияют на метаболические процессы и иммунную систему.

Настойка жень-шеня — назначается по 20-25 капель 3 раза в день; **экстракт элеутерококка** — по 20-30 капель 3 раза в день; **настойка лимонника** — по 25-30 капель 3 раза в день; **экстракт**

родиолы розовой — по 5-10 капель 3 раза в день; *настойка заманихи* — по 30-40 капель 3 раза в день; *настойка аралии* — по 30-40 капель 3 раза в день; *сапарал* (сумма гликозидов-аралозидов, получаемых из корней аралии) — назначается по 0.05 г 3 раза в день; *настойка стеркулии* — по 10-40 капель 3 раза в день; *экстракт левзеи жидкий* — по 20-30 капель 3 раза в день; *экдистен* (природное соединение стероидной структуры, выделенное из корней и корневищ левзеи сафлоровидной) — применяется в таблетках по 0.005 г 3 раза в день.

Кроме **адаптогенов** растительного происхождения, применяются также **пантокрин** (жидкий спиртово-водный экстракт из неокостенелых рогов марала, изюбра или пятнистого оленя) — назначается по 30 капель 3 раза в день; **рантарин** (экстракт из пантов — неокостенелых рогов самцов северного оленя) — по 2 таблетки 3 раза в день.

При лечении **адаптогенами** необходимо учитывать следующее:

- вышеприведенные дозы не являются обязательными, дозы подбираются индивидуально, нередко эффективными могут оказаться значительно более низкие дозы;
- **адаптогены** могут повысить АД, лечение следует проводить, контролируя АД, при его повышении необходимо снизить дозу препарата или отменить его;
- **адаптогены** могут оказать возбуждающее действие на больного, поэтому последний прием препарата следует производить за несколько часов до сна;
- курс лечения **адаптогенами** продолжается около 3-4 недель, в течение года можно проводить 4-5 таких курсов;
- курс лечения **адаптогенами** целесообразно проводить в предвидении эпидемии гриппа, в периоды неустойчивой погоды (особенно осенью и весной), при интенсивной умственной и физической работе.

8.2.2. Адаптация к метеофакторам и пути коррекции метеозависимости

Больные **НЦД**, как уже отмечалось, чрезвычайно метеочувствительны, при неблагоприятных метеоусловиях состояние их значительно ухудшается.

Г. М. Покалев (1995) рекомендует следующую тактику борьбы с **метеопатиями** среди больных **НЦД**:

- организация специальной службы (кабинет экстренной профилактики метеопатии);
- отбор и диспансеризация метеочувствительных больных;
- оповещение о неблагоприятной погоде и мерах профилактики;

- накануне предполагаемой неблагоприятной погоды, в этот и на другой день рекомендуется прием витамина С 0.1 г; рутина 0.04 г; папаверина 0.02 г; ацетилсалициловой кислоты 0.1 г. Эти препараты принимаются 2 раза в день. В период затянувшейся плохой погоды этот комплекс лекарственных препаратов можно принимать в течение 10-12 дней. Этот лечебный комплекс нормализует сосудистый тонус, проницаемость мембран, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов;
- прием **адаптогенов**, например, экстракта элеутерококка по 30 капель 2-3 раза в день перед едой в течение 3 недель каждого квартала;
- целесообразно применять также витамин Е по 100 мг 1-2 раза в день в течение 3-4 недель, который подавляет свободно-радикальное окисление, способствует нормализации адаптационных возможностей больного.

В целях адаптации к холоду больному полезны **закаливание**, а также контрастные души, ножные ванны, хождение босиком, купание в прохладной воде, воздушные ванны, легкая одежда в прохладное время года, холодные ванны (18-22 °С) с последующим интенсивным растиранием тела полотенцем.

8.2.3. *Адаптация к боли*

Выраженность боли у больного НЦД зависит не только от местных изменений, но и от степени возбудимости центров болевой чувствительности, содержания эндогенных **опиоидных** соединений (**эндорфинов**). Большое значение имеет закрепление в центральной нервной системе эффекта ранее имевшейся боли — "память болевого синдрома".

Адаптация к болевому синдрому включает:

- умелую психотерапию;
- самовнушение;
- короткие, но повторяющиеся курсы иглорефлексотерапии (5-6 сеансов) с использованием наиболее активных общеукрепляющих точек;
- тепловое и болевое воздействие на активные точки кожи с помощью чрескожного **электронейростимулятора**.

8.2.4. *Адаптация к гипоксии и гипоксические тренировки*

Больные НЦД плохо переносят физические и психические нагрузки, а также пребывание в душных помещениях.

В настоящее время экспериментальными и клиническими исследованиями установлено благоприятное влияние адаптации к гипоксии на повышение общей неспецифической резистентности

организма, устойчивости к экстремальным факторам и ситуациям: высокой температуре, глубокому охлаждению, стрессам.

Адаптация к гипоксии вырабатывается путем гипоксических тренировок с использованием горных санаториев, барокамер с пониженным атмосферным давлением с вдыханием газовых смесей с пониженным содержанием кислорода и повышенным содержанием углекислого газа.

Г. М. Покалев, Г. Б. Фомина, Н. П. Недугова (1994) разработали следующие *методы адаптации больных НЦД к гипоксии*:

- тренировка прерывистым гипоксическим воздействием путем ингаляции воздушно-азотной смеси, содержащей 10% кислорода;
- вдыхание воздуха со сниженным содержанием кислорода при помощи автономного аппарата;
- дыхание с помощью удлиненных трубок, которые создают дополнительное дыхательное "мертвое пространство";
- тренировка с задержкой и поверхностным дыханием;
- создание местных гипоксических состояний путем статических упражнений и накладывания резиновых жгутов на конечности.

Гипоксические тренировки приводят к улучшению состояния больных НЦД в 70% случаев, что выражается в уменьшении или исчезновении респираторного синдрома, головных болей, кардиалгии, повышении толерантности к физическим нагрузкам, умственной работоспособности.

9. Обучение методике самоуправления

Больной НЦД должен овладеть методикой самоуправления, т.е. самостоятельного управления своим психическим самочувствием, дыханием, настроением, отношением к окружающей действительности.

Г. М. Покалев (1994) приводит рекомендации по самоуправлению в зависимости от состояния больного и появления признаков обострения (табл. 2).

Табл. 2. Методики самоуправления при НЦД

Состояние больного	Рекомендации
Повышенная возбудимость, раздражительность, тревога	Психологическая установка на формирование спокойствия. Рефлекторное воздействие тормозным методом с активных точек. Однократный прием настоя валерианы, пустырника, боярышника

Состояние больного	Рекомендации
Угнетенная психика, апатия, тоска, депрессия	Психологическая установка на преодоление этих состояний, анализ возможных причин и их устранение. Рефлекторное воздействие возбуждающим методом с активных точек. Использование двигательных упражнений, комплекса ЛФК , ходьбы. Прием антидепрессантов (однократный)
Начальный период вегето-сосудистого криза с повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений	Психологическая установка на ликвидацию развития криза. Аутогенная миорелаксация . Дыхательные упражнения с задержкой дыхания и последующим активным вдохом, выдохом. Однократный прием анаприлина
Начальный период головной боли, головокружения при нормальном АД	Психологическая установка на прекращение нарастания головной боли и криза. Миорелаксация мышц шеи, лица, головы. Снять дополнительный раздражитель (уменьшив свет, музыку). Самомассаж точек головы, шеи, лба. Поставить горчичники, наложить кусочки перцового пластыря на область шеи, использовать ножные ванны. Применение ЧЭСН-2. Возможен однократный прием папаверина, но-шпы
Появление первых признаков неприятных ощущений со стороны сердца	Психологическая установка на снятие тревоги, страха. Растирание области сердца рукой, фланелью, губкой, эбонитовым кругом. Рефлекторные воздействия на активные точки кожи, массаж "канала сердца ". При определении самым больным зон повышенной чувствительности на коже — втирание новокаиновой, гепариновой или других мазей, наложение перцового пластыря, горчичников, аппликатора Кузнецова. При повышенной частоте сокращений сердца и АД принять таблетку анаприлина
Возникновение криза с сердцебиением, нарушением ритма, появлением головокружения	Легкое надавливание на глазные яблоки или на область шеи в зоне каротидных синусов; легкое натуживание с последующим расслаблением. При отсутствии эффекта однократный прием вальдокорина, препаратов калия, анаприлина.
Появление респираторного синдрома	Психологическая установка на преодоление "одышки": аутогенная тренировка, самовнушение. Дыхательная гимнасти-

Состояние больного	Рекомендации
Повышенная масса тела, необходимость частого употребления пищи, признаки гипогликемии	ка, управление вдохом, выдохом, задержка дыхания в сочетании с форсированным дыханием. Использование диафрагмального дыхания. Рефлекторное воздействие на конечности теплом, холодом (ручные и ножные ванны), поиск положения, улучшающего дыхательную функцию. После некоторого улучшения — лечебная гимнастика Оценка пищевого режима, общей энергетической ценности, качества пищи Уменьшение приема углеводов. Снижение нервной возбудимости Дробное питание, снижение энергетической ценности пищи При необходимости — анорексические лекарственные средства
Сниженная масса тела	Врачебный анализ причины похудения. При отсутствии конкретных причин анализ качества и количества пищи. Стимуляторы аппетита. Преимущественное употребление белковых продуктов питания ЛФК с переходом на занятия легким видом спорта

10. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение весьма благоприятно влияет на самочувствие больных **НЦД**, при этом используются следующие лечебные факторы: отдых, лечебное питание, климатическое и ландшафтное воздействия, минеральные воды, морские купания, **бальнеолечение**, физиолечение, ЛФК, терренкур, психотерапия. Больные направляются на курорт в любое время года. Из климатических курортов предпочтительны те, которые имеют мягкий климат без резких перепадов атмосферного давления. Это курорты Латвии (Рижское взморье), Литвы (Паланга), Эстонии (Тарту), Ленинградской и Калининградской зон, **Летцы** (Беларусь), Южный берег Крыма (Ялта), Сочи.

Высокоэффективно лечение в санаториях-профилакториях, а также в местных пригородных санаториях. Санатории и курорты республики Беларусь — см. гл. "Лечение гипертонической болезни".

Лечение вегетососудистых кризов у больных нейроциркуляторной дистонией

Вегетососудистый криз — острый психовегетативный синдром, возникающий в результате функциональных нарушений лимбико-ретикулярного комплекса и проявляющийся разнообразными вегетоневротическими и эндокринно-метаболическими симптомами.

В. Лукьянчиков (1995) выделяет следующие *клинико-этиогенетические формы вегетососудистых кризов*:

- 1. Симптоадреналовый.
- 2. Вагоинсулярный (парасимпатический).
- 3. Смешанный.
- 4. Истероподобный (обморочно-тетанический).
- 5. Вестибулопатический.
- 6. Мигренеподобный (кластерный).
- 7. Псевдоаддисонический.

В практике терапевта наиболее часто встречаются симптоадреналовый, вагоинсулярный и смешанный варианты вегетососудистого криза.

1. Лечение симптоадреналового криза

1. Рациональная психотерапия.
2. Коррекция дыхательного стереотипа (убедить больного перейти на нормальный ритм и тип дыхания — преимущественно диафрагмальный).
3. Внутривенное или внутримышечное введение транквилизатора *седуксена* (реланиума) — 2 мл 0.5% раствора. Препарат успокаивает больных, снимает чувство тревоги, страха. Вместо седуксена можно применить *дроперидол* 0.25% раствор 1-2 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно. Препарат является **нейролептиком** быстрого, сильного, но непродолжительного действия. При внутривенном его введении действие проявляется через 2-5 мин, достигает максимума через 25-30 мин, продолжается до 2-3 ч. Дроперидол успокаивает больных, снижает повышенное АД, вызывает антиаритмический эффект.

4. Внутримышечное введение **пирроксана** — 1-2 мл 1% раствора. Препарат является **α -адреноблокатором**, снижает гиперактивность симпатoadреналовой системы, позволяет быстрее купировать симпатoadреналовый криз и снизить АД.
5. Внутривенное или внутримышечное введение **β -адреноблокаторов** является одним из методов патогенетической терапии симпатoadреналового криза. Вводится внутривенно 1-2 мл 0.25% раствора **анаприлина** в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. **Анаприлин** устраняет тахикардию, нормализует работу сердца, снижает повышенное АД, оказывает антиаритмический эффект. При отсутствии эффекта введение анаприлина можно повторить через 30-40 мин под контролем АД с последующим переходом на пероральный прием **β -адреноблокаторов**.
6. Вместо **β -адреноблокаторов** можно ввести внутривенно **кордарон** 3 мл 5% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Кордарон нормализует ритм сердца (устраняет тахикардию, обладает антиаритмическим действием), несколько снижает АД.
7. При интенсивной головной боли вводится внутримышечно 5 мл **баралгина**, целесообразно внутривенное капельное введение цереброангиокорректора **кавинтона** — 2-4 мл 0.5% раствора в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида. Введение кавинтона внутривенно капельно особенно показано, если предполагается динамическое нарушение мозгового кровообращения.
8. При выраженной рвоте вводится **церукал (метаклопрамид)**, обладающий **противорвотным** действием — 2 мл внутривенно или внутримышечно.

Препаратами выбора для купирования симпатoadреналового криза являются транквилизаторы и **β -адреноблокаторы**. У некоторых больных удается купировать криз внутривенным капельным введением 2-4 мл 1% раствора **димедрола** или 2 мл 2.5% раствора **пипольфена** в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида (П. В. Волошин, 1987).

В случае затяжного течения симпатoadреналового криза целесообразно вводить **седуксен** внутривенно или внутримышечно каждые 6-8 ч. При резко выраженном повышении АД лечебная тактика сходна с таковой при гипертоническом кризе (см. гл. "Лечение гипертонического криза").

2. Лечение вагоинсулярного криза

1. Рациональная психотерапия.

2. Коррекция дыхательного стереотипа (перевести больного на нормальный ритм и тип дыхания — **преимущественно диафрагмальный**).
3. Внутримышечное введение транквилизатора *седуксена* — 1 мл 0.5% раствора. Это оказывает благоприятное влияние на эмоциональный статус **больного**, успокаивает его.
4. Внутривенное или подкожное введение холинолитиков является патогенетическим методом лечения вагоинсулярного криза. Основанием для применения этих препаратов является выраженность симптомов **парасимпатикотонии** (дискомфорт в **эпигастрии**, гиперсаливация, усиление перистальтики **кишок**, диарея, **брадикардия**, артериальная **гипотензия**). Вводится *атропин* — 1 мл 0.1% раствора подкожно, при необходимости можно ввести повторно в дозе 0.5 мл через 3-4 ч. В наиболее тяжелых случаях допускается внутривенное введение атропина — 0.5-0.75 мл 0.1% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, в дальнейшем можно продолжить введение атропина подкожно. Вместо атропина можно воспользоваться введением **платифиллина гидротартрата** подкожно — 1 мл 0.2% раствора **2-3** раза в день или внутривенно — 1 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.
5. При выраженной артериальной **гипотензии**, не устраняющейся введением холинолитиков, следует ввести 2-3 мл 1% раствора *кордиамина* внутримышечно, 1 мл 10% раствора *кофеина* подкожно. В дальнейшем целесообразно принимать **адаптогены** внутрь: *настойку жень-шеня* 30 капель 3 раза в день; *экстракт элеутерококка* 30-40 капель 3 раза в день; полезно введение 1 мл *пантокарина* внутримышечно, 1 мл 5% раствора *эфедрина* подкожно или внутримышечно.
6. В случае выраженного **бронхоспастического** синдрома производятся ингаляции **β -адреностимуляторов** (*салбутамол*, *алупент* и др.) (см. гл. "Лечение бронхиальной астмы"), вводится внутримышечно 1 мл 5% раствора *эфедрина*. После нормализации АД можно ввести внутривенно 6-8 мл 2.4% раствора *эуфиллина* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.
7. При появлении клинических признаков гипогликемии необходимо внутривенно ввести 20 мл 40% раствора глюкозы, рекомендуется также питье крепкого сладкого чая.
8. При наличии **вестибуловегетативных** нарушений (тошнота, рвота, головокружение) вводят внутримышечно 2 мл 0.5% раствора *галоперидола* и назначают внутрь **дименгидринат** (дедалон) 0.05-0.1 г (1-2 таблетки) 3-4 раза в день. Препарат значительно уменьшает головокружения и тошноту. При его отсутствии назначается **аэрон** по 1-2 таблетки 3-4 раза в день.

При головокружениях эффективны также *циннаризин* 0.025 г 2-3 раза в день, *кавинтон* (винпоцетин) 0.005 г 3 раза в день.

3. Лечение вегето-сосудистых кризов смешанного типа

1. Рациональная психотерапия.
2. Коррекция дыхательного стереотипа.
3. Внутримышечное (а при тяжелом течении криза — внутривенное) введение *седуксена* 2 мл 0.5% раствора.
4. Лечение β -адреноблокаторами или холинолитиками с учетом преобладания симптоматики *симптоадреналовой* или парасимпатической активности. Методики лечения β -адреноблокаторами и холинолитиками указаны выше.

Во время купирования вегетососудистых кризов необходимо производить следующие исследования:

- ЭКГ-контроль неоднократный (лучше ЭКГ-мониторирование);
- контроль за артериальным давлением (неоднократный);
- анализ крови и мочи общий;
- анализ мочи на содержание катехоламинов (для исключения феохромоцитомового криза);
- анализ крови на содержание глюкозы, кальция, натрия, калия, креатинина, мочевины; контроль параметров кислотно-щелочного равновесия;
- анализ крови на содержание инсулина, кортизола, адреналина, *норадреналина*, тироксина, *трийодтиронина*.

Больной должен быть также проконсультирован невропатологом.

Лечение нейроциркуляторной (первичной) артериальной гипотензии

Нейроциркуляторная (первичная) артериальная гипотензия — функциональное заболевание сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежат первичные нарушения **нейроэндокринной** регуляции сосудистого тонуса, характеризующиеся артериальной гипотензией, выраженным астеническим синдромом, множественными субъективными **кардиальными** проявлениями, отсутствием кардиомегалии и застойной сердечной недостаточности

Первичная артериальная гипотензия является гипотонической формой нейроциркуляторной дистонии. Согласно Н. С. Молчанову, артериальной гипотензией следует считать цифры систолического АД ниже 100 мм рт. ст. и диастолического — ниже 60 мм рт. ст. у мужчин и соответственно ниже 95 и 60 мм рт. ст. у женщин.

Лечебная программа при нейроциркуляторной артериальной гипотензии

- 1 Этиологическое лечение
- 2 Рациональная психотерапия и аутотренинг
- 3 Общеукрепляющая и адаптационная терапия
- 4 Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга и гипоталамуса
- 5 Фитотерапия
- 6 Физиолечение, бальнеотерапия, массаж, иглорефлексотерапия
- 7 Лечение препаратами, стимулирующими центральную нервную систему и сосудодвигательный центр
- 8 Лечение холинолитиками
- 9 Санаторно-курортное лечение

1. Этиологическое лечение

Проводится так, как это описано в гл. "Лечение НЦД"

2. Рациональная психотерапия и аутотренинг

Проводятся так, как это описано в гл. "Лечение НЦД"

3. Общеукрепляющая и адаптационная терапия

3.1. Здоровый образ жизни

Больному следует дать те же рекомендации, которые изложены в гл "Лечение НЦД"

3.1.1. Лечебное питание

Лечебное питание в целом соответствует рациону здорового человека, оно должно быть полноценным, разнообразным с увеличением содержания белков животного происхождения, витаминов, рекомендуется употребление крепкого чая и кофе (при отсутствии противопоказаний) по утрам и в середине дня, включение в дневной рацион сыра

3.1.2. Режим физической активности, ЛФК

Больному рекомендуется утренняя и производственная гимнастика, водные тонизирующие процедуры после гимнастических упражнений, ходьба пешком на небольшие расстояния, лыжные и велосипедные прогулки, плавание, спортивные игры, не требующие чрезмерных физических усилий

ЛФК должна включать комплекс упражнений, способствующих повышению АД и хорошей переносимости ортостатического положения, укрепляющих мышцы брюшного пресса и нижних конечностей. При этом следует избегать чрезмерных и резких упражнений, особенно связанных с поворотами головы

3.1.3. Адаптационная терапия

Адаптационная терапия с использованием адаптогенов применяется в том же объеме и по тем же принципам, которые изложены в гл "Лечение НЦД"

4. Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга и гипоталамуса

Этот раздел лечебной программы осуществляется так, как это изложено в гл "Лечение НЦД", однако следует подчеркнуть, что назначение седативных препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов производится под тщательным контролем артериального давления и выраженности астенизации

5. Фитотерапия

При **артериальной гипотензии** назначаются лекарственные растения, обладающие тонизирующим, общеукрепляющим и **вазо-прессорным** действием.

В сборы включаются корень аира, **алоэ**, листья березы, бессмертник, будра, вахта, вербена, вероника, девясил, душица, зверобой, земляника, кипрей, крапива, любисток, малина, мордовник, можжевельник, мята, одуванчик, пижма, подорожник, полынь, рута, листья смородины, спорыш, татарник, тысячелистник, хвощ полевой, цикорий, шалфей, шиповник.

Е. А. Ладынина, Р. С. Морозова (1987) рекомендуют при артериальной гипотензии **следующие** лекарственные сборы.

Сбор № 1

Корень аира	0.5 ч	3 столовые ложки сбора залить 2 ¹ / ₂ стакана кипятка в термосе, настоять 6-8 ч , на следующий день принять весь настой в 3 приема за 20-40 мин до еды.
Трава будры плющевидной	2 ч	
Трава вербены	1 ч	
Трава дрока красильного	1 ч	
Трава душицы	2 ч	
Трава зверобоя	7 ч	
Трава кипрея	2 ч	
Плоды можжевельника	0.5 ч	
Листья мяты	1 ч	
Листья подорожника	2 ч	
Трава спорыша	1 ч	
Плоды шиповника	3 ч	

Сбор № 2

Лист березы	2 ч	Готовить и принимать как сбор № 1.
Трава вероники	2 ч	
Корневища с корнями девясила	0.5 ч	
Листья земляники	1 ч	
Трава иссопа лекарственного	1 ч	
Трава крапивы	1 ч	
Плоды мордовника	2 ч	
Листья мяты	0.5 ч	
Корень одуванчика	2 ч	
Листья смородины черной	1 ч	
Трава татарника колючего	5 ч	
Трава хвоща полевого	1 ч	
Плоды шиповника	3 ч	

Сбор № 3

Корень аира	0.5 ч	Готовить и принимать как сбор № 1.
Трава вероники лекарственной	1 ч	
Трава зверобоя	7 ч	
Листья земляники	1 ч	
Корень любистока	2 ч	
Плоды можжевельника	0.5 ч	
Трава руты душистой	2 ч	
Трава тысячелистника	2 ч	
Цветки цикория	1 ч	
Плоды шиповника	2 ч	

Сбор №4

Листья березы	3 ч	Готовить и принимать как сбор № 1.
Трава будры плющевидной	1 ч	
Корень девясила	0.5 ч	
Плоды земляники	2 ч	
Трава крапивы	2 ч	
Листья малины	1 ч	
Листья мяты	0.5 ч	
Листья подорожника	1 ч	
Трава спорыша	2 ч	
Трава татарника колючего	7 ч	
Трава тысячелистника	1 ч	
Плоды шиповника	2 ч	

Сбор № 5

Корень аира	0.5 ч	Готовить и принимать как сбор № 1.
Трава вероники лекарственной	1 ч	
Корень девясила	1 ч	
Трава зверобоя	5 ч	
Трава кипрея	1 ч	
Плоды мордовника	2 ч	
Листья мяты	1 ч	
Трава руты душистой	1 ч	
Трава татарника колючего	5 ч	
Плоды шиповника	3 ч	

Сбор № 6

Цветки бессмертника	2 ч	Готовить и принимать как сбор № 1
Листья вахты трехлистной	4 ч	
Трава вероники лекарственной	2 ч	
Корень девясила	1 ч	
Трава зверобоя	5 ч	
Корень одуванчика	1 ч	
Цветки пижмы	2 ч	
Трава полыни	1 ч	
Цветки цикория	1 ч	
Трава шалфея	3 ч	

При лечении этими сборами нормализация АД и улучшение состояния наступают обычно через 2-3 недели, продолжительность курса лечения — 3-4 месяца. В **весенне-осенний** период проводится повторный курс лечения в течение 1¹/₂-2 месяцев.

Для быстреего наступления эффекта можно дополнительно к этим сборам назначать лекарственные **средства**, стимулирующие нервную систему — жень-шень, элеутерококк, лимонник и др.

6. Физиолечение, бальнеотерапия, массаж, иглорефлексотерапия

Рекомендуются физиотерапевтические процедуры, оказывающие общее тонизирующее действие и повышающие АД.

- электрофорез 5% раствора кальция хлорида, 1% раствора кофеина, эфедрина, мезатона общий по методике **Вермеля** или по воротниковому методу, длительность процедуры 15-20 мин,
- микроволновая терапия дециметрового диапазона с воздействием на область надпочечников (**Thx-LIV**), курс лечения состоит из 10-12 процедур,
- **диадинамотерапия** области шейных симпатических узлов, курс лечения состоит из 8-10 процедур,
- дождевой душ (28-30 °C) или циркулярный (32-33 °C) в течение 1-2 мин ежедневно, **струевой** душ Шарко,
- общее ультрафиолетовое облучение в постепенно возрастающих дозах (от 1¹/₂ до 2 биодоз), курс лечения — 16-20 **процедур**,
- обтирание водой комнатной температуры с постоянным снижением ее до 10-15 °C, больным с выраженным невротическим синдромом не следует снижать температуру воды ниже комнатной

Бальнеотерапия оказывает выраженное положительное влияние на состояние больных артериальной гипотензией

Рекомендуются ванны из минеральных вод, кислородные жемчужные, углекислые с постепенным снижением температуры воды с 36 °С до 32-30 °С, продолжительностью 10-15 мин. Чрезвычайно полезны белые скипидарные ванны, которые оказывают тонизирующее воздействие и повышают АД.

Механизм действия белых скипидарных ванн заключается в следующем. Основная составная часть скипидара — **пинен** — хорошо растворяется в **липидах**, поэтому легко проникает через эпидермис и в результате возбуждения рецепторов кожи вызывает в организме рефлекторные изменения. Скипидар вызывает **декарбоксилирование** аминокислоты **гистидина** с образованием гистамина и углекислого газа. Гистамин вызывает раскрытие капилляров и улучшение микроциркуляции, углекислый газ оказывает стимулирующее влияние на дыхательный центр. В белых скипидарных ваннах раздражающее действие скипидара сильнее, чем в желтых скипидарных ваннах, из-за отсутствия маслянистых веществ. Салициловая кислота, входящая в состав белой скипидарной эмульсии, усиливает раздражающее действие скипидара. Камфорный спирт рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры.

Методику приготовления и лечения белыми скипидарными ваннами см в гл. "Лечение деформирующего **остеоартроза**".

Эффективным является метод сочетанного лечения электрофорезом мезатона и белыми скипидарными ваннами. Электрофорез 1% раствора мезатона производится по воротниковой методике. Курс лечения состоит из 12-15 ежедневных сеансов по 15 мин. В тот же день назначаются и белые скипидарные ванны.

При лечении артериальной гипотензии З. А. Васильева и О. А. Пухова (1972) с успехом применяли следующий комплекс

- горячие грудные обертывания,
- белые скипидарные ванны,
- прохладные и холодные ванны,
- обтирания,
- обливания,
- души.

Горячие грудные обертывания способствуют улучшению кровоснабжения органов грудной клетки и рефлекторно усиливают кровообращение головного мозга, что способствует нормализации сосудистого тонуса. Белые скипидарные ванны повышают АД вследствие интенсивного раздражения периферических сосудистых рецепторов. Прохладные гидропроцедуры усиливают эффект бе-

лых скипидарных ванн путем повышения тонуса симпатической нервной системы.

Порядок применения процедур следующий: первые 10 дней горячие грудные обертывания чередуются с белыми скипидарными ваннами (день — грудное обертывание, день — скипидарная ванна), в дальнейшем скипидарные ванны делаются 1 раз в 3 дня или 2 раза в неделю; горячие грудные обертывания применяются также через 2 дня на третий и в этот период начинаются холодные процедуры — сначала утренние перекрестные обтирания рук и ног, затем обтирания всего тела и, **наконец**, холодные общие обливания по утрам. После окончания курса горячих процедур (30 грудных обертываний и 30 белых скипидарных ванн) на длительное время назначаются 2 раза в неделю по вечерам сначала прохладные, затем холодные ванны на 1-3 мин, в остальные дни недели по вечерам больные принимают прохладный душ на поясницу.

По утрам больные продолжают общие холодные обливания с последующим растиранием махровым полотенцем и самомассажем.

Методика горячих грудных обертываний следующая. Поперек кровати кладут сложенное в 4 раза шерстяное или байковое одеяло, на него **накладывают** сухое махровое полотенце, сложенное пополам по длине, поверх сухого полотенца — мокрое (смоченное в воде с температурой 70 °C), хорошо отжатое махровое полотенце, тоже сложенное пополам. Больной ложится спиной на все 3 слоя и быстро заворачивает на грудь сначала концы мокрого полотенца, а затем сухого полотенца и одеяла. Сверху больной накрывается ватным одеялом. Лежать необходимо 20 мин, после этого надо 1 ч отдыхать в постели.

Общие обтирания следует **начинать** летом водой комнатной температуры, постепенно охлаждая ее каждые 3-4 дня на 1 °C до 15-16 °C. Зимой обтирания начинают водой с температурой 29-32 °C, постепенно понижая ее до комнатной.

При обтирании отдельных частей тела температура воды вначале равна 25-23 °C, постепенно ее снижают до 14-12 °C.

Общее обливание относится к закаливающим процедурам. Обливание производят водой температуры 17-20 °C, сначала обливают все тело, затем спину (от затылка по обе стороны позвоночника), потом подложечную область. После обливания тело растирают махровым полотенцем.

Эффективными могут оказаться также следующие лечебные комплексы:

а) *экстракт элеутерококка* по 30 капель за 30 мин до еды 3 раза в день; витамин С 0.2 г 3 раза в день; **ЛФК** — ежедневно по 45 мин в течение 1-2 месяцев; *углекислые или кислородные ванны* при температуре воды 35-30 °C продолжительностью 10-12 мин, через день, всего 10-12 ванн;

б) общее ультрафиолетовое облучение в **субэритемных** дозах (от 0.5 до 4-5 **биодоз**) ежедневно — всего 15-20 сеансов; *кислота аскорбиновая* 0.2 г 3 раза в день в течение 1 месяца; *кислородный коктейль* ежедневно в течение 3-4 недель; *углекислые или кислородные ванны* при температуре воды 30-35 °С продолжительностью 10-12 мин через день, всего **10-12** ванн.

Улучшение наступает уже в конце проведения этих комплексов. Можно вначале провести первый **комплекс**, затем продолжить лечение, выполняя второй комплекс.

Массаж улучшает общее состояние больных. Рекомендуется общий тонизирующий массаж и массаж **паравerteбральных** зон.

Следует использовать также точечный массаж, который способствует повышению АД, общего тонуса больных.

Точечный массаж проводится в расслабленном, удобном положении больного.

Точки 1, 2, 3, 4, 5 массируются следующим образом: подушечкой пальца сильно надавливают на точку прерывистыми движениями, чтобы в момент надавливания ощущалась "ломота" в области точки.

Точка 1 — симметричная, находится в ямке над шиловидным отростком лучевой кости. Массировать в течение 40 с.

Точка 2 — симметричная, находится на три пальца ниже 3-й точки, между мышцами длинного лучевого разгибателя кисти и **плечелучевой**. Массировать в течение 60 с.

Точка 3 — симметричная, находится в углу складки, образующейся при сгибании руки в локтевом суставе. Массировать в течение 60 с.

Точка 4 — симметричная, находится в промежутке между 1-й и 2-й пястными костями. Массировать в течение 40 с.

Точка 5 — симметричная, находится на 3 пальца выше **лучезапястной** складки в межкостном промежутке. Массировать в течение 40 с.

Точки 6, 7, 8, 9 массируются легкими круговыми движениями с постепенным усилением давления на точку.

Точка 6 — симметричная, находится в височной ямке. Массировать в течение 3 мин.

Точка 7 — симметричная, находится у места прикрепления верхнего края ушной раковины к голове. Массировать в течение 3 мин.

Точка 8 — симметричная, находится у края височной мышцы на границе волосистой части головы. Массировать в течение 3 мин.

Точка 9 — симметричная, находится у внутреннего края бровей. Массировать в течение 3 мин.

Для повышения общего тонуса организма каждое утро следует делать массаж "возбуждающей" точки. Если соединить вместе большой и указательный пальцы, то образуется кожная складка, в самой выступающей части которой и находится эта точка. Прово-

дят ее массаж, надавливая на нее и вращая по ходу часовой стрелки 100 раз.

Точка 10 — симметричная, находится в ямке посередине задней поверхности запястья. Массировать в течение 3 мин.

Точка 11 — симметричная, расположена в области груди в подключичной ямке. Массировать одновременно справа и слева в положении сидя в течение 3 мин.

Точки "скорой помощи" используются при гипотоническом кризе. Массаж этих точек производится путем сильного надавливания (до ощущения боли) в течение 10-15 с.

Точка 1 — расположена сразу же за околоногтевым валиком у корня ногтя мизинца на стороне безымянного пальца.

Точка 2 — расположена сразу же за околоногтевым валиком у корня ногтя указательного пальца со стороны среднего пальца.

В комплексной терапии первичной артериальной гипотензии используется также иглорефлексотерапия.

7. Лечение препаратами, стимулирующими центральную нервную систему и сосудодвигательный центр

К препаратам, стимулирующим центральную нервную систему и сосудодвигательный центр, относятся **адаптогены** (жень-шень, элеутерококк, лимонник, аралия, сапарал и др. — см. гл. "Лечение нейроциркуляторной дистонии"), а также следующие средства:

- **кофеин** — в порошках и таблетках по 0.05 г, назначается по 1 порошку или таблетке (иногда по 2 таблетки) 2 раза в день, в момент гипотонического криза вводится подкожно 1 мл 10% или 20% раствора 1-2 раза в день;
- **секуринин** — в таблетках по 0.002 г, назначается по 1 таблетке 2-3 раза в день в течение 20-30 дней;
- **коразол** — в таблетках по 0.1 г, применяется по 1 таблетке 3 раза в день, при кризе вводится подкожно 1 мл 10% раствора;
- **кордиамин** — назначается по 30-40 капель 3 раза в день, при кризе вводится подкожно 2 мл;
- **эфедрин** — стимулирует α - и β -адренорецепторы, повышает АД, назначается по 0.025 г 2-3 раза в день в течение 1-2 недель;
- **этимизол** — стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует нормализации сосудистого тонуса. Назначается в таблетках по 0.1 г 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

К лечению этой группой лекарственных средств, за исключением адаптогенов, прибегают обычно тогда, когда вышеприведен-

ные методы лечения оказываются неэффективными. Длительное лечение этими препаратами нецелесообразно в связи с возможным привыканием.

Эти же средства применяются для купирования гипотонического криза. Применяются преимущественно их парентеральные формы, т.е. кофеин, кордиамин, коразол, эфедрин вводятся подкожно или внутримышечно.

После купирования криза в течение нескольких дней эти препараты принимают внутрь в индивидуально подобранных дозах.

8. Лечение холинолитиками

Холинолитические препараты применяются в комплексной терапии первичной артериальной гипотензии при наличии в клинической картине выраженных признаков ваготонии: брадикардии, подъема интервала ST на ЭКГ с одновременной вогнутостью книзу, нередко сочетания с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки или желудка, склонности к бронхоспазму.

Рекомендуется лечение *атропином* — 0.5-1 мл 0.1% раствора 2 раза в день подкожно, *платифиллином* — 1 мл 0.2% раствора 2-3 раза в день подкожно. В менее тяжелых случаях холинолитики назначаются внутрь: *платифиллин* 0.002-0.005 г 3 раза в день; *экстракт беладонны* 0.015 г 3 раза в день. Лечение проводится в течение 3-4 недель.

9. Санаторно-курортное лечение

Принципы санаторно-курортного лечения изложены в гл. "Лечение нейроциркуляторной дистонии". Основными лечебными факторами на курортах и в санаториях являются: лечебное питание, климатотерапия, морские купания, ЛФК, терренкуры, бальнеотерапия, физиотерапия, массаж, иглорефлексотерапия.

Лечение гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия — синдром стойкого повышения артериального давления, когда систолическое давление равно или превышает 140 мм рт. ст., а диастолическое давление равно или превышает 90 мм рт. ст.

Около 90% всех случаев артериальной гипертензии приходится на гипертоническую болезнь.

Гипертоническая болезнь (**эссенциальная артериальная гипертензия**) — это заболевание, ведущим признаком которого является артериальная **гипертензия**, не связанная с какой-либо известной причиной.

10% всех случаев артериальной гипертензии составляют симптоматические (вторичные) формы, которые обусловлены патологией почек и почечных сосудов, эндокринной системы, коарктацией аорты и другими причинами.

Табл. 3. Классификация АД для взрослых от 18 лет и старше Объединенного национального комитета США по выявлению, оценке и лечению высокого АД (1993)¹

Категория	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Нормальное² АД	<130	<85
Высокое нормальное АД	130-139	85-89
Гипертензия³		
I стадия (мягкая)	140-159	90-99
II стадия (умеренная)	160-179	100-109
III стадия (тяжелая)	180-209	110-119
IV стадия (очень тяжелая)	210 и выше	120 и выше

¹ Для лиц, не принимающих гипотензивных средств и не имеющих острого заболевания. Если систолическое и диастолическое давление попадают в разные категории, для индивидуальной классификации уровня АД следует выбрать более высокую категорию. Например, уровень АД **160/92** мм рт. ст. должен быть классифицирован как II стадия, а 180/120 мм рт. ст. — как IV стадия.

Изолированная систолическая гипертензия (**ИСГ**) диагностируется при систолическом АД 140 мм рт. ст. и выше и при **диастолическом** АД ниже 90 мм рт. ст. и соответственно классифицируется. Например, при АД 170/85 мм рт. ст. диагностируется II стадия артериальной гипертензии.

² Оптимальными в отношении риска **сердечно-сосудистых заболеваний** следует считать уровни систолического АД — **120**, диастолического — 80 мм рт. ст. и ниже.

³ Диагноз основывается на среднем значении двух или более измерений АД, произведенных во время повторных визитов пациента, следующих после первичного скрининга.

Частота артериальной гипертензии среди неорганизованного населения составляет 10-20%. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска ишемической болезни сердца, атеросклероза различных локализаций, инсульта.

У больных, страдающих артериальной гипертензией, при наличии гипертрофии левого желудочка увеличивается риск нарушений ритма сердца и внезапной смерти.

Проблема профилактики и лечения артериальной гипертензии является важнейшим государственным мероприятием. Тактика ведения больных во многом зависит от уровня АД.

В 1993 г. Объединенный национальный комитет США по выявлению, оценке и лечению высокого АД предложил классификацию артериальной гипертензии (табл. 3).

В дополнение к классификации по стадиям клиницист должен указать наличие или отсутствие поражения органов-мишеней (табл. 4) и факторов риска.

Табл. 4. Поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии

Орган (система)	Очевидные признаки
Сердце	Клинические, электрокардиографические, рентгенологические, эхокардиографические или радиологические признаки ИБС, гипертрофии левого желудочка, дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности
Сосуды головного мозга	Преходящие нарушения мозгового кровообращения или инсульт
Почки	Креатинин плазмы крови >130 ммоль/л (1.5 мг/дл), протеинурия (1+ и более), микроальбуминурия
Периферические сосуды	Отсутствие пульса на одной или более крупных артериях (за исключением а dorsalis pedis) с признаками перемежающейся хромоты или без них, наличие аневризмы
Сетчатка	Ретинопатия (геморрагия или экссудация с отеком соска зрительного нерва или без него)

Пример использования классификации. Больной с артериальным давлением 142/94 мм рт. ст. и **инсулиннезависимым** сахарным диабетом должен быть классифицирован следующим образом: "Артериальная гипертензия, I стадия, с поражением органа-мишени (гипертрофия левого желудочка) и другим главным фактором риска (сахарный диабет)".

Среди органов-мишеней, страдающих в первую очередь при артериальной гипертензии, следует назвать головной мозг, сердце и почки. Согласно данным S. McMahon (1990) степень повышения АД прямо коррелирует с частотой развития инсультов: относи-

тельный риск возникновения инсульта при диастолическом АД 105 мм рт ст в 10 раз больше, чем при диастолическом АД 85 мм рт ст

В классификации артериальной гипертензии, принятой в Европе в 1993 г (*1993 Guidelines of the management of mild hypertension memorandum from a World Health Organisation / International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee*), стадия артериальной гипертензии зависит от степени поражения органов-мишеней (табл 5)

Табл 5 Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии

Стадия артериальной гипертензии	Поражение органов мишеней
Стадия I	Нет объективных признаков поражения органов-мишеней
Стадия II	Имеется по меньшей мере один из следующих признаков поражения органов-мишеней • гипертрофия левого желудочка, • генерализованное или локальное поражение артерий сетчатки, • протеинурия и/или незначительное повышение уровня креатинина в крови (1 2-2 мг/дл), • ультразвуковые или рентгенологические данные о наличии атеросклеротической бляшки (аорта, сонные, подвздошные или бедренные артерии),
Стадия III	Наличие комплекса признаков поражения органов-мишеней Сердце • стенокардия, инфаркт миокарда, • сердечная недостаточность, Головной мозг • преходящее нарушение мозгового кровообращения, • инсульт, • гипертоническая энцефалопатия, Почки • уровень креатинина плазмы >2 мг/дл, • почечная недостаточность, Глазное дно • геморрагия и экссудация с отеком соска зрительного нерва или без отека, Сосуды • расслаивающая аневризма аорты, • окклюзионные поражения артерий

Основные принципы лечения артериальной гипертензии

- 1 До начала лечения больного врачу необходимо определить уровень АД (5-10 измерений) в **утренние** часы, в течение и в конце рабочего дня, после эмоциональных и физических нагрузок. Наиболее целесообразно проводить лечение с учетом данных суточного мониторинга (профиля) АД.
- 2 Лечение больных с I стадией артериальной гипертензии производится, как правило, немедикаментозными методами. При отсутствии эффекта через 12-16 недель назначается медикаментозная терапия.
- 3 Медикаментозная гипотензивная терапия обычно назначается ступенчато, начиная с дифференцированной монотерапии, а при неэффективности ее назначается комбинация лекарственных гипотензивных средств. При тяжелой артериальной гипертензии сразу назначается комбинированная гипотензивная терапия.
- 4 Как правило, требуется длительная **гипотензивная** терапия **индивидуальными** поддерживающими дозами, однако при тяжелой артериальной гипертензии в ряде случаев удается отменить на определенный срок гипотензивные **лекарственные** средства на фоне продолжающейся немедикаментозной терапии.
- 5 Артериальное давление **следует** снижать постепенно, особенно у лиц пожилого возраста и при тяжелой артериальной гипертензии. Быстрое снижение АД у больных этой группы ухудшает мозговое, коронарное и почечное кровообращение.
- 6 Лечение следует считать **успешным**, если АД снижается до величины 140/90 мм рт.ст. в случае систоло-диастолической артериальной гипертензии и до 140-160/70-90 мм рт.ст. при систолической, или до величин, на 15% ниже исходных. Снижение АД до указанных величин уменьшает заболеваемость и смертность, связанные с инсультами, почечной и застойной сердечной недостаточностью, тормозит **прогрессирование** артериальной гипертензии.
- 7 При лечении необходимо учитывать факторы риска ИБС (нарушение толерантности к глюкозе, курение, **гиперхолестеринемия**, гипертрофию левого желудочка). Назначение гипотензивных препаратов, нарушающих толерантность к глюкозе, отрицательно влияющих на **липидный** обмен и другие факторы риска, требует осторожности и должной аргументации. Из гипотензивных средств целесообразно отдать предпочтение препаратам, уменьшающим гипертрофию левого желудочка.
- 8 Нельзя резко прекращать лечение и внезапно отменять гипотензивные средства, что может вызвать "синдром отмены" и

дальнейший рост АД, ухудшение кровоснабжения жизненно важных органов

- 9 Из большого количества гипотензивных средств надо освоить ограниченное количество препаратов (эффективных, с минимальными побочными эффектами, доступных) и придерживаться их, отработывая индивидуальные оптимальные, а затем поддерживающие дозы. Новейшие препараты не всегда самые лучшие и эффективные, хотя, может быть, и самые модные
- 10 Предпочтительнее виды гипотензивной терапии, не влияющие на настроение и душевное состояние, так как это позволяет избежать помех в деятельности больных
- 11 Необходимо соблюдать преемственность поликлинического и стационарного лечения

В настоящее время в методических руководствах по лечению артериальной **гипертензии**, изданных в различных странах, широко обсуждаются следующие основные вопросы

- когда необходимо начинать лечение **больного?** (те каков порог систолического и диастолического АД, требующий терапевтического **вмешательства?**),
- какой должна быть **цель лечения?** (те какова величина мак-

Табл 6 Порог диастолического и систолического АД, требующий терапевтического вмешательства, и величина максимально желаемого снижения АД (цит Ю В Зимин, 1996)

Страна	Порог вмешательства		Максимально желаемое снижение	
	АД систолическое, мм рт ст	АД диастолическое, мм рт ст	АД систолическое, мм рт ст	АД диастолическое, мм рт ст
США	140-150	90	<140 (130?)	<90 (85?)
Канада	140-160	100	—	<90-80
Англия	160	100	<160	<90-80
Австралия	160	95	120-130 (у молодых) <140 (у пожилых)	<90
Новая Зеландия	170	100	—	<90
Рекомендации ВОЗ	160	95	120-130 (у молодых) <140 (у пожилых)	80 (у молодых) <90 (у пожилых)

симально желаемого снижения АД?),

- какой метод лечения или препарат избрать первоначально в конкретном случае?

Из табл. 6 видно, что порог систолического и диастолического АД, требующий терапевтического вмешательства, различный в разных странах (наиболее низкий в США, наиболее высокий в Новой Зеландии). Максимально желаемое снижение систолического АД в большинстве стран обычно <140 мм рт.ст., диастолического — меньше 90 мм рт.ст.

Наряду с этим во всех руководствах имеются следующие сходные принципиальные положения

- до принятия решения о начале лечения требуется наблюдение с регулярными измерениями АД в течение нескольких (обычно трех последних) месяцев,
- необходимо использовать немедикаментозные методы лечения по крайней мере в течение трех месяцев до назначения лекарств,
- при наличии мягкой артериальной гипертензии в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний порог АД, требующий терапевтического вмешательства, должен быть снижен

Показания к стационарному лечению

- 1 Гипертонические кризы тяжелые и средней степени тяжести
- 2 Учащение гипертонических кризов легкой степени на фоне активного лечения для уточнения причины кризов и подбора медикаментозной терапии
- 3 Отсутствие снижения АД, несмотря на комплексное лечение в амбулаторных условиях
- 4 Необходимость оценки трудоспособности больного и исключения симптоматической гипертензии

Лечебная программа при гипертонической болезни

- 1 Устранение отрицательных психоэмоциональных и психосоциальных стрессовых ситуаций
- 2 Немедикаментозные методы лечения
- 3 Медикаментозная гипотензивная терапия
- 4 Улучшение церебрального кровотока (лечение цереброангиопротекторами)
- 5 Лечение осложнений: купирование гипертонических кризов, церебральных нарушений, левожелудочковой недостаточности, хронической почечной недостаточности, застойной недостаточности кровообращения)

- 6 Экстракорпоральная терапия
- 7 Санаторно-курортное лечение

1. Устранение отрицательных психоэмоциональных и психосоциальных стрессовых ситуаций

Довольно часто развитию артериальной гипертензии или ее обострению предшествует острая психоэмоциональная или психосоциальная стрессовая ситуация. "Исследования мигрирующих популяций показывают, что долгосрочное воздействие неблагоприятных психосоциальных факторов может привести к возникновению артериальной гипертензии" (Ф Гросс и соавт., 1986). Как известно, нейрогенная теория гипертонической болезни Г. Ф. Ланга и А. Л. Мясникова связывает развитие гипертонической болезни с отрицательными психоэмоциональными стрессовыми ситуациями.

Устранение стрессовых психоэмоциональных и психосоциальных ситуаций, нормализация взаимоотношений в семье, на работе способствуют снижению АД, а на начальных этапах развития артериальной гипертензии могут даже нормализовать АД. Следует организовать здоровый быт, отдых, нормальную трудовую деятельность. Необходимо также прекратить прием лекарственных средств, повышающих АД (гормональных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных средств, глюко- и минералокортикоидов, антидепрессантов, симпатомиметиков).

2. Немедикаментозные методы лечения

Немедикаментозные методы лечения могут и должны применяться в том или ином объеме (в зависимости от индивидуальных особенностей течения артериальной гипертензии, выраженности ее клинических проявлений) на любой стадии заболевания. При легкой артериальной гипертензии без признаков поражения органов-мишеней немедикаментозные методы лечения полностью нормализуют артериальное давление. Эффект немедикаментозного лечения оценивается через 2-4 месяца.

2.1. Лечебное питание

Наиболее патогенетически обоснованной при гипертонической болезни является *гипонатриевая диета № 10с*. Основными принципами лечебного питания при гипертонической болезни являются

- строгое соответствие энергетической ценности рациона энергозатратам **организма**, а при сопутствующем ожирении — ограничение суточной калорийности,
- **антиатеросклеротическая** направленность диеты и обогащение ее эйкозопентаеновой кислотой, снижающей агрегацию тромбоцитов (подробно см в гл "Лечение атеросклероза"),
- уменьшение приема свободной жидкости до 1-1,5 л в сутки,
- исключение продуктов, возбуждающих центральную нервную и сердечно-сосудистую системы (крепкие мясные и рыбные бульоны, крепкий чай, кофе), вызывающих усиленное газообразование, вздутие кишечника (бобы, горох, газированные напитки и др),
- снижение содержания поваренной соли Низким считается потребление 1-3 г соли в сутки, "идеальным" — 2-5 г, умеренным — 8-12 г, высоким — более 15 г Высокое потребление соли (более 14-15 г в сутки) вызывает повышение АД, тогда как очень низкое (менее 1 г в сутки) достоверно снижает АД Ф Гросс с соавт (1986) указывают, что при умеренном реалистичном ограничении натрия хлорида с 3,5 до 2 г в сутки происходит снижение артериального давления В целях ограничения употребления поваренной соли следует отказаться от подсаливания пищи и от употребления продуктов, содержащих много соли (сельдь, копчености, рыбные консервы, соленые огурцы и др) Вместе с тем следует учесть, что во избежание **гипохлоремии** потребление соли должно быть не менее 2 г в сутки Вместо соли для подсаливания пищи можно использовать *санасол*, который по вкусу напоминает поваренную соль, но не содержит натрия 100 г санасола содержат 60 г калия хлорида, 10 г аммония хлорида, 10 г кальция глюконата, 5 г магния аспарагината, 10 г калия цитрата и 5 г глутаминовой кислоты Количество санасола, рекомендуемое на сутки, составляет от 1,5 до 3 г М С Кушаковский (1995) рекомендует употреблять 4-5 г соли в сутки, а при гипергидратационной форме — не более 3 г в сутки,
- снижение употребления с пищей насыщенных жиров и обогащение рациона ненасыщенными жирами, что способствует умеренному снижению АД,
- обогащение рациона продуктами, содержащими магний и калий, так как они быстрее выводятся из организма на фоне гипонатриевой диеты,
- включение в диету продуктов, богатых липотропными веществами и клеточными оболочками, а также продуктов моря (морская рыба, крабы, омары, креветки, морская капуста),

- периодическое чередование **гипонатриевой** диеты № Юг с магниевой диетой, которая назначается в виде 3 рационов по 3-4 дня каждый (см далее)

Перечень продуктов, рекомендуемых к применению в диете № Юг близок таковому в диете № 10 (см гл "Лечение хронической недостаточности кровообращения")

Приводим примерное однодневное меню гипонатриевой диеты № Юг для больных гипертонической болезнью (М А Самсонов, 1992).

Первый завтрак

Мясо отварное	55 г
Каша овсяная молочная	300 г
Чай	200 г

Второй завтрак

Курага размоченная	100 г
--------------------	-------

Обед

Борщ вегетарианский на растительном масле	250 г
Куры отварные	115 г
Рис отварной (масло сливочное — 10 г)	135 г
Компот	200 г

Полдник

Сухари	25 г
Отвар шиповника	200 г

Ужин

Рыба заливная	85/200 г
Морковь тушеная с черносливом на растительном масле	190 г

На весь день

Хлеб пшеничный белый	100 г
Хлеб ржаной	150 г
Сахар	25 г

Всего:

Белки	99 г
Жиры	65 г
Углеводы	432 г
Энергетическая ценность	2730 ккал

Для лечения больных гипертонической болезнью применяется также *магниевая диета*, включающая продукты, богатые магнием. Такая диета способствует нормализации сосудистого тонуса,

артериального **давления**, повышению диуреза, снижению уровня холестерина К продуктам, богатым магнием, относятся фасоль, горох, соя, зеленый горошек, изюм, инжир, финики, шиповник, пшеница, рожь, кукуруза, курага, овсяная и гречневая крупы, хлеб из муки грубого помола, орехи

Табл 7 Варианты магниевой диеты

Приемы пищи	1-й рацион	2-й рацион	3-й рацион
Первый завтрак	Гречневая каша с жареными отрубями — 150г Чай с лимоном	Крупеник из гречневой крупы — 350 г Чай с лимоном	Тертая морковь — 150 г Каша пшенная — 200 г Чай с лимоном
Второй завтрак	Сок морковный или абрикосовый — $\frac{1}{2}$ стакана	Сок томатный — $\frac{1}{2}$ стакана	Котлеты из сухофруктов с жареными пшеничными отрубями — 200 г Отвар шиповника — $\frac{1}{2}$ стакана
Обед	Борщ со слизистым отваром из пшеничных отрубей — 250 г Плов из риса с курагой — 150г Отвар сушеной черной смородины — $\frac{1}{2}$ стакана	Щи со слизистым отваром из пшеничных отрубей — 250 г Тушеное мясо с луком — 55 г Яблоко — 100г	Борщ со слизистым отваром из пшеничных отрубей — 250 г Мясные биточки — 90 г Салат из свежей капусты с лимоном — 150 г Кисель из сушеной смородины — 200 г Яблоко — 100г
Полдник	Отвар шиповника — $\frac{1}{2}$ стакана	Салат из моркови с яблоками — 150г	
Ужин	Морковно-яблочные котлеты — 200 г	Творог — 100г Капустные котлеты — 200 г	Морковно-яблочные котлеты — 200 г Суфле творожное — 150г Сок томатный — $\frac{1}{2}$ стакана
На ночь	Горячее молоко — $\frac{1}{2}$ стакана	Горячее молоко — $\frac{1}{2}$ стакана	Горячее молоко — $\frac{1}{2}$ стакана
На весь день		Хлеб бессолевой с отрубями — 125г	Хлеб бессолевой с отрубями — 250 г Сахар — 30 г
Химический состав и энергетическая ценность рациона			
Белки, г	40	70	85
Жиры, г	50	55	80
Углеводы, г	150	160	350
Магний, мг	700	997	1300
Энергетическая ценность ккал	1200	1415	2460

В клинике лечебного питания Института питания АНР разработаны три варианта магниевой диеты, каждый рацион назначается на 3-5 дней из-за их **неполноценного** химического состава (табл. 7). Суточная потребность здорового человека в магии составляет 400 мг.

Рацион больного гипертонической болезнью должен также содержать *калий*. В диету включают продукты, богатые солями калия, но с низким содержанием солей натрия, **так**, чтобы соотношение калия и натрия было не менее 8:1 и не более 14:1. Повышенное введение солей калия оказывает диуретическое действие, способствует выведению натрия, снижению АД. Для **обогащения** диеты калием используют курагу, изюм, орехи, чернослив, апельсины, мандарины, капусту, шиповник, постное мясо, картофель (печеный, жареный), ячневую, овсяную, пшеничную крупы, крыжовник, черную смородину, томатный и апельсиновый соки, молоко, творог.

Подробнее о калиевой диете см. в гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения".

При сочетании гипертонической болезни с выраженным атеросклерозом аорты, церебральных и периферических артерий назначается **противоатеросклеротическая диета** (см. гл. "Лечение атеросклероза").

При выраженной артериальной гипертензии можно на короткий срок (3-4 дня) рекомендовать *диету Кемпнера* или *рисово-компотную диету*. Она состоит из рисовой каши, сваренной на воде и без соли, и компота, который дают 6 раз в день по 1 стакану. Дважды в день вместе с компотом дают рисовую кашу. Набор продуктов на день состоит из 50 г риса, 100 г сахара и 1.5 кг свежих или 240 г сушеных фруктов. Количество жидкости составляет до 1.5 л в день. Рисово-компотная диета содержит 10 г белка, 0.4 г жира и 308 г углеводов. Энергетическая ценность ее составляет 1276 ккал. Диета Кемпнера наиболее целесообразна при сочетании гипертонической болезни и ожирения. Снижение АД отмечается уже в первый день применения диеты, максимум снижения — 2-4-е сутки.

2.2. Нормализация массы тела

Снижение массы тела у лиц, страдающих ожирением, может привести к нормализации АД при мягкой артериальной гипертензии. При умеренном и выраженном повышении АД у лиц с ожирением нормализация массы тела повышает эффективность медикаментозной гипотензивной терапии, уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Мероприятия, направленные на снижение массы тела у лиц, страдающих ожирением, изложены в гл. "Лечение ожирения".

Можно также рекомендовать **фруктово-овощную диету** (1-2 раза в неделю). Общее количество овощей может быть доведено до

1500 г в день, хлеб выпекается из муки грубого помола. Химический состав **фруктово-овощной** диеты: белков — 40 г, жиров — 80 г, углеводов — 200 г, энергетическая ценность — 1710 ккал.

Примерное меню фруктово-овощной диеты (М. А. Самсонов, 1992):

Первый завтрак

Горячий отвар шиповника или сушеной смородины	1 стакан
Салат из капусты или моркови и яблок или ревеня	150 г
с растительным маслом	

Второй завтрак

Морковный или фруктовый сок	$\frac{1}{2}$ стакана
Овощное пюре	150 г

Обед

Клюквенный горячий суп с сухарями из пшеничного хлеба или вегетарианский суп	250 мл
Овощной салат со сметаной или растительным маслом	180 г

Полдник

Орехи	100 г
Тертая морковь или капуста, свекла, кабачки или огурцы	150 г
Горячий отвар шиповника с 20 г сахара	1 стакан

Ужин

Винегрет с растительным маслом	200 г
Компот из сухофруктов	1 стакан

Больным с избыточной массой тела показаны также *разгрузочные дни* (1-2 в неделю):

- яблочный (на весь день 1.5 кг сырых или печеных яблок);
- огуречный (1.5 кг свежих огурцов на день);
- арбузный (1.5 кг мякоти арбуза);
- кефирный (1.2 л кефира на день);
- салатный (1.2-1.5 кг свежих овощей и фруктов на день с добавлением сметаны или растительного масла);
- фруктовые или овощные соки (600 мл сока и 200 мл воды на день);
- Творожный (500 г творога и 30 г сахара на день).

Следует подчеркнуть, что основным принципом снижения массы тела является снижение энергопотребления (т.е. энергетиче-

ческой ценности рациона) и увеличение физической активности (см. гл. "Лечение ожирения").

2.3. Ограничение потребления алкоголя и прекращение курения

Согласно данным Vaigo (1992), потребление алкоголя должно быть снижено. В больших количествах алкоголь оказывает прямое вазопрессорное действие. Уменьшение приема алкоголя до количества, эквивалентного 30 мл чистого спирта в день, сопровождается снижением АД у больных с артериальной гипертензией.

Курение считается фактором риска развития артериальной гипертензии. У курильщиков, страдающих артериальной гипертензией, риск развития ИБС на 50-60% выше, чем у некурящих больных, поэтому необходимо настойчиво добиваться прекращения курения больным.

2.4. Регулярные динамические физические нагрузки

Если позволяет общее состояние, больному следует рекомендовать регулярные динамические физические нагрузки. Умеренно интенсивные физические нагрузки (ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, игра в теннис, волейбол) вызывают достоверное снижение АД независимо от снижения массы тела или изменения экскреции натрия. Изотонические упражнения (бег с прыжками, плавание) более предпочтительнее, чем изометрические (тяжелая атлетика, подъем тяжестей), так как последние способствуют повышению артериального давления.

Тренироваться следует не менее 3 раз в неделю, каждый раз в течение как минимум 30 мин, при частоте сердечных сокращений, составляющей 65-70% максимальной. Больным, страдающим одновременно и ишемической болезнью сердца, а также пациентам старше 40 лет с факторами риска ИБС, перед началом тренировок необходимо провести пробу с физической нагрузкой.

В качестве динамических физических нагрузок могут широко использоваться дозированная ходьба и бег (см. гл. "Лечение ишемической болезни сердца"), тренировки на велоэргометре и домашних велотренажерах.

Методика физических тренировок больных гипертонической болезнью по В. С. Волкову (1989).

Для выбора физической нагрузки вначале определяют пороговую мощность и физическую работоспособность больного (ФРС) на велоэргометре, после чего назначают тот или другой режим с учетом функционального класса.

Интенсивность физических нагрузок в зависимости от функционального класса представлена в табл. 8.

I функциональный класс — высокая ФРС (для мужчин $N^1 \geq 1350$ кгм/мин, для женщин $N \geq 1200$ кгм/мин).

¹ Здесь N — пороговая мощность нагрузки.

Табл. 8. Интенсивность физических нагрузок в зависимости от функционального класса у лиц с артериальной гипертензией

Функциональный класс	Виды и интенсивность физических нагрузок
I	Утренняя гимнастика с гантелями, упражнения в изометрическом режиме. Длительная интенсивная ходьба (начинают с дистанции 3.2 км за 24-29 мин, через 1 месяц — 4.8 км за 36-44 мин или 6.4 км за 58-65 мин). Бег трусцой (начинают с 1.6 км за 6.5-8 мин, через 1 месяц — 2.4 км за 12-15 мин, через 2 месяца — 3.2 км за 16-17 мин). Плавание, велосипед, ходьба на лыжах и др
II	Утренняя гимнастика с гантелями, упражнения в изометрическом режиме. Длительная ходьба (начинают с дистанции 1.6 км за 17 мин, через 1 месяц — 2.4 км за 22 мин, 2 месяца — 3.2 км за 29 мин, 3 месяца — 4 км за 36 мин, 4 месяца — 4.8 км за 42 мин, 5 месяцев — 6.4 км за 58-65 мин) с частотой занятий 5 раз в неделю. Бег трусцой (начинают с 1.6 км за 8-9 мин, через 1 месяц — 2.4 км за 15-17 мин). Плавание, ходьба на лыжах и др.
III	Утренняя гигиеническая гимнастика, ЛФК. Ходьба в среднем темпе с последующим увеличением скорости и дистанции (вначале 1.6 км за 20 мин, через 1 месяц — 1.6 км за 15 мин, через 2 месяца — 2.4 км за 23 мин, 3 месяца — 3.2 км за 32 мин, 4 месяца — 3.2 км за 30 мин, 5 месяцев — 4 км за 39 мин, 6 месяцев — 4 км за 36 мин, 7 месяцев — 4.8 км за 48-49 мин, 8 месяцев — 4.8 км за 45 мин, 9 месяцев — 6.4 км за 58-65 мин) с частотой занятий 5 раз в неделю.
IV	Утренняя гигиеническая гимнастика, ЛФК. Медленная ходьба и в среднем темпе с постепенным увеличением дистанции и скорости (вначале 1.6 км за 24 мин, через 1 месяц — 1.6 км за 20 мин, 2 месяца — 1.6 км за 16 мин, 3 месяца — 2.4 км за 24-25 мин, 4 месяца — 3.2 км за 32-33 мин, 5 месяцев — 4 км за 40-42 мин, 6 месяцев — 4 км за 39 мин, 7 месяцев — 4.8 км за 48-49 мин, 8 месяцев — 4.8 км за 43-45 мин, 9 месяцев — 6.4 км за 58-65 мин).

II функциональный класс — удовлетворительная ФРС (для мужчин $750 \leq N \leq 1200$ кгм/мин, для женщин $600 \leq N \leq 1050$ кгм/мин).

III функциональный класс — низкая ФРС (для мужчин $450 \leq N \leq 600$ кгм/мин, для женщин $N=450$ кгм/мин).

IV функциональный класс — очень низкая ФРС (для мужчин и женщин $N \leq 300$ кгм/мин).

В ВКНЦ АМН СССР разработана программа тренировки больных стабильной артериальной гипертензией в динамическом режиме. Занятия проводятся 3 раза в неделю, длительность каждого занятия — 1 ч. Продолжительность курса — 4-6 месяцев. Занятия состоят из 3 периодов. Во вводном периоде выполняются ходьба в среднем темпе, быстрая ходьба с переходом на бег, медленная ходьба, гимнастические упражнения, упражнения на координацию. Продолжительность вводного периода — 10-15 мин. В основном периоде проводятся тренировки на **велозергOMETре** в режиме постоянной мощности, составляющей 50-60% от индивидуальной пороговой мощности. Длительность основного периода — 30 мин. В заключительном периоде выполняются упражнения на расслабление

2.5. Психорелаксация, рациональная психотерапия

В настоящее время психоэмоциональный стресс в сочетании с другими факторами риска (наследственная предрасположенность, повышенное потребление соли) рассматривается как фактор, способствующий развитию заболевания и поддерживающий повышенный уровень АД. В **популяционных** исследованиях установлено, что уровень АД выше в группах населения, подверженных стрессу: среди безработных и лиц, уволенных с работы, работающих с постоянным психоэмоциональным напряжением, живущих в перенаселенных районах, а также при нарушении взаимоотношений с окружающими, возникновении конфликтных ситуаций.

Реакция организма на стрессовые воздействия зависит не только от характера стрессовой ситуации, от психологических особенностей личности, но и от степени выраженности симпатического или парасимпатического тонуса.

Различают **эрготропный синдром**, при котором происходит симпатико-адреналовая активация, и **трофотропный синдром** — с парасимпатической активацией. При **эрготропной** реакции повышается выделение адреналина, **норадреналина**, **кортикотропина**, **соматотропина**, **глюкокортикоидов**, **тиреотропина**, **тиреоидных гормонов**. При хроническом психоэмоциональном стрессе, как правило, преобладает **эрготропная** реакция.

Для борьбы с психоэмоциональным стрессом используются следующие методы:

- поведенческая терапия, направленная на уменьшение степени повреждающего воздействия стрессора или избегание его;
- рациональная психотерапия, направленная на снижение повышенной психофизиологической реактивности;

- обучение навыкам адекватного (не чрезмерного) реагирования на стрессовое воздействие;
- психорелаксирующая терапия (ПРТ), которая включает прогрессивную мышечную релаксацию, аутогенную тренировку, медитативные методики, поведенческую терапию с использованием принципа биологической обратной связи.

Прогрессивная мышечная релаксация (ПМР) — метод, заключающийся в использовании системы упражнений, состоящих из чередования напряжения и расслабления различных мышц и мышечных групп с обязательной концентрацией внимания на процессах напряжения, расслабления и перехода мышцы от напряженного состояния к расслабленному для достижения состояния релаксации. Попеременное напряжение и расслабление мышц позволяет сравнить эти состояния и облегчает обучение методике релаксации.

Аутогенная тренировка (АТ) основана на использовании формул самовнушения для достижения состояния релаксации. Классическая методика Шульца состоит из двух ступеней: 1) обучение релаксации посредством выполнения 6 упражнений с использованием формул, способствующих появлению и усилению ощущения тепла и тяжести в конечностях, тепла в области солнечного сплетения, прохлады в области лба, а также формул, касающихся сердечной деятельности; 2) высшая ступень — аутогенная медитация (**нирванотерапия**).

Медитативные методики вызывают состояние релаксации путем пассивной концентрации внимания на каком-либо объекте (образе, предмете, слове, звуке, повторяющемся физическом действии). В основе действия медитации лежит снижение активности левого полушария головного мозга и повышение активности правого полушария. Это восстанавливает взаимосвязь между полушариями мозга, что позволяет снизить патогенное влияние стрессовых воздействий.

Поведенческая терапия с использованием биологической обратной связи (БИОС) — особенностью этого метода является применение аппаратуры, позволяющей пациенту во время занятия постоянно получать информацию об изменении какой-либо физиологической функции. Прибор для обеспечения БИОС включает датчик, преобразующее устройство, регистрирующее устройство для передачи больному визуальной, акустической, тактильной информации об изменении какой-либо физиологической функции, при этом пациенту передаются минимальные изменения функции, ему также дается инструкция изменять регистрируемый физиологический показатель в заданном направлении.

В основе положительного эффекта метода лежат психофизиологическая саморегуляция и восстановление нарушенной чувствительности ЦНС к сигналам со стороны внутренних органов. После

непродолжительного курса обучения пациенты могут произвольно менять уровень артериального давления.

Механизм действия психорелаксационной терапии (Т. А. Айвазян, 1991) приведен в табл. 9.

Табл. 9. Механизм действия психорелаксационной терапии

Система	Физиологический показатель	Динамика при релаксации
Сердечно-сосудистая	АД	Снижение
	ЧСС	Урежение
	Общее периферическое сопротивление сосудов	Снижение
Дыхательная	Сердечный выброс	Повышение
	Частота дыхания	Урежение
	Потребление кислорода	Уменьшение
Мышечная (скелетная)	α -Ритм ЭЭГ	Усиление
	Электрическое сопротивление кожи	Повышение
	Кортизол плазмы	Снижение
Эндокринная	Катехоламины	Снижение
	Холестерин плазмы	Снижение

При лечении методиками психорелаксационной терапии развивается **трофотропное** состояние вследствие повышения активности парасимпатической нервной системы и снижается психофизиологическая активность, а также нормализуется активность **лимбической** и **гипоталамической** зон, уменьшается реакция на стрессовое воздействие. Психорелаксация сопровождается развитием реакций, противоположных тем, что возникают при стрессе (см. табл. 9).

Применение методов ПРТ при гипертонической болезни приводит к снижению систолического (на 10-30 мм рт. ст.) и диастолического (на 5-20 мм рт. ст.) АД. Гипотензивный эффект сохраняется на протяжении 6-12 месяцев. ПРТ особенно эффективна у лиц с мягкой артериальной **гипертензией**, но сохраняет свое значение также при умеренной и выраженной артериальной **гипертензии**, усиливая действие медикаментозной гипотензивной терапии.

2.6. Иглорефлексотерапия

Артериальная гипертензия является показанием для иглорефлексотерапии. Иглорефлексотерапия способствует нормализации тонуса сосудодвигательного центра, симпатической нервной системы, эндокринной системы, что приводит к снижению АД.

А. П. Юренев (1988) рекомендует проводить иглорефлексотерапию классическим способом с использованием традиционных **корпоральных** точек, воздействие на которые дает гипотензивный

эффект: TR₅ (вай-гуань); E₃₆ (цзу-санли); RP₆ (сань-инь-цзяо); VG₂₀ (бай-хуэй); V₁₀ (тянь-чжу); VB₂₀ (фэн-чи); F₂ (син-цзянь); IG₁ (цюй-чи); C₇ (шень-мэнь); MC₇ (да-лин); MC₆ (ней-гуань); P₅ (чи-цзе); P₉ (тай-юань); E₄ (ди-цан); Eg (жэнь-инь); E₄₀ (фэн-лун).

Кроме того, используют также **аурикулярные** точки сердца, гипотензивной канавки, надпочечников и симпатическую точку гипертонии. Для **акупунктурного** воздействия в течение первой процедуры используют не более 6 точек. На первом этапе воздействие осуществляется на **корпоральные**, а затем — на аурикулярные точки. Длительность процедуры — 30-40 мин, в течение которых 2-3 раза осуществляются повторные повороты иглой продолжительностью 10-20 с. Курс иглотерапии состоит из 10 ежедневных сеансов.

Иглорефлексотерапия при мягкой артериальной гипертензии может полностью нормализовать АД, а при умеренной и выраженной гипертензии усиливает гипотензивный эффект медикаментозной терапии.

2.7. Точечный массаж и **шиацу-терапия**

В основу точечного массажа положен тот же принцип воздействия на биологически активные точки с той разницей, что при точечном массаже "жизненные точки" подвергаются воздействию кончиком пальца.

Точечный массаж производится подушечкой большого или среднего пальца. Используются два метода — успокаивающий и тонизирующий.

Успокаивающий метод характеризуется непрерывным воздействием, плавными, медленными вращательными движениями (по ходу часовой стрелки) без сдвигания кожи или надавливанием подушечкой пальца с постепенным увеличением силы давления и задержкой пальца на глубине. Прием повторяют 3-4 раза с вращением каждый раз в исходное положение, не отрывая пальца от точки. Длительность массажа каждой точки составляет 3-5 мин.

Тонизирующий метод характеризуется коротким сильным надавливанием и быстрым удалением пальца от точки. К тонизирующему методу относится и прерывистая вибрация. Длительность воздействия — 0.5-1 мин.

Снизить АД можно, воздействуя на следующие группы точек (В. С. Ибрагимова, 1983).

Первую группу точек массируют по нечетным дням курса. Точки 4 и 11 массируют возбуждающим методом, приемом глубокого надавливания с вибрацией в течение 0.5-1 мин. Остальные точки массируют успокаивающим методом в указанной последовательности приемом легкого надавливания с вращением в замедляющемся темпе.

Точка 1 — несимметричная, располагается на передней срединной линии на 5 цуней выше края волосистой части головы, в теменной ямке. 1 цунь — расстояние между концами складок предельно согнутого среднего пальца у мужчины на левой руке, у женщины — на правой руке. Точка 1 массируется в положении сидя.

Точка 2 — несимметричная, находится на задней срединной линии на 3 см выше границы волосистой части головы под затылочным буфом. Массируется в положении сидя.

Точка 3 — симметричная, находится на спине в центре надостной ямки лопатки. Массаж выполняется другим лицом в положении сидя.

Точка 4 — симметричная, находится на передней поверхности голени на 5 цуней выше внутренней лодыжки у внутреннего края **большеберцовой** кости. Массируется одновременно справа и слева в положении сидя с вытянутыми ногами.

Точка 5 — симметричная, располагается в конце складки, образующейся при сгибании руки в локте, на стороне большого пальца. Массируется в положении сидя, поочередно справа и слева, полусогнутая рука лежит на столе ладонью вниз.

Точка 6 — симметричная, находится на 1.5 цуня в сторону от задней срединной линии на уровне промежутка между остистыми отростками V и VI грудных позвонков. Массировать должно другое лицо в положении больного на животе.

Точка 7 — симметричная, находится на 1.5 цуня в сторону от задней срединной линии на уровне промежутка между остистыми отростками VII и VIII грудных позвонков. Массируется аналогично точке 6.

Точка 8 — симметричная, находится на 1.5 цуня в сторону от задней срединной линии на уровне промежутка между остистыми отростками II и III поясничных позвонков. Массируется аналогично точке 6.

Точка 9 — симметричная, находится на голени на 3 цуня выше внутренней лодыжки. Массируется одновременно справа и слева в положении сидя.

Точка 10 — симметричная, находится на голени на 5 цуней выше внутренней лодыжки. Массируется одновременно справа и слева в положении сидя.

Точка 11 — симметричная, находится на подошвенной поверхности стопы в ямке, которая образуется при сгибании пальцев. Массируется поочередно справа и слева в положении сидя.

Вторую группу массируют по четным дням курса.

Точка 12 — симметричная, находится на передней поверхности предплечья на 1 цунь выше средней складки запястья, между сухожилиями. Массируется поочередно справа и слева в положении сидя, рука лежит на столе ладонью вверх.

Точка 13 — симметричная, находится на плече на 3 цуня выше локтевого сгиба, у внутреннего края бицепса. Массируется поочередно справа и слева в положении сидя.

Точка 14 — симметричная, находится на середине свода стопы. Массируется одновременно справа и слева в положении сидя.

Точка 15 — симметричная, находится на стопе под внутренней лодыжкой на границе тыльной и подошвенной поверхностей. Массируется аналогично точке 14.

Точка 16 — симметричная, находится на передней поверхности предплечья на 2 цуня выше средней складки запястья, между сухожилиями. Массируется поочередно справа и слева в положении сидя, рука лежит на столе ладонью вверх.

Точка 17 — симметричная, находится на передней поверхности запястья между сухожилиями. Массируется аналогично точке 16.

Точка 18 — симметричная, находится на 4 цуня в сторону от передней срединной линии на уровне пупка. Массируется одновременно справа и слева в положении лежа на спине.

Точка 19 — симметричная, находится на 4 цуня в сторону от передней срединной линии на уровне верхней ветви лобковой кости. Массируется аналогично точке 18.

Точка 20 — симметричная, находится на передней поверхности запястья в углублении между сухожилиями на средней складке. Массируется поочередно справа и слева в положении сидя, рука лежит на столе ладонью вверх.

Курс точечного массажа состоит из 10-12 ежедневных процедур. Массировать точки необходимо в предлагаемом порядке, но не всегда приходится прибегать к массажу всех точек. Иногда эффект можно получить после массажа нескольких точек.

Перед сном можно рекомендовать массаж "второй жизненной симметричной точки". Она находится на голени приблизительно на границе ее средней и верхней третей. Для точного ее определения кладут ладонь на колено, прижав пальцы к голени. Кончик среднего пальца указывает на эту точку ("точку хладнокровия"). Ее массаж возбуждает парасимпатическую нервную систему, снимает чувство внутреннего напряжения, волнения. Указательным пальцем надавливают на точку и одновременно производят вращательные движения против хода часовой стрелки 100 раз.

Шиацу — терапия надавливанием пальцами. Т. Намикоши (1969) характеризует метод **шиацу** следующим образом: "Шиацу является таким видом лечения, при котором пальцы рук и ладонь используются для оказания давления на определенные точки с целью нормализации **регуляторных** процессов в организме, сохранения и улучшения здоровья. Он также способствует лечению при определенных болезнях".

Наиболее часто в лечении методом шиацу используются большие пальцы. Следует осуществлять жесткое надавливание подушечкой пальца по направлению книзу, строго перпендикулярно

поверхности кожи. При воздействии на область лица, живота и спины используются указательный, средний и безымянный пальцы. Ладони используются для оказания давления при лечении вибрацией.

Длительность разового давления на точку составляет от 5 до 7 с, за исключением точек в области шеи, воздействие на которые методом шиацу не должно превышать 3 с.

Для снижения АД Т. Намикоши рекомендует поступить следующим образом. Подушечкой большого пальца надавить на первую точку под нижней челюстью в месте, где ощущается пульсация сонной артерии и сосчитать до десяти. Затем отпустить, сделать вдох и снова надавить. После трехкратного надавливания с левой стороны аналогичные действия надо проделать справа. Надавливание на сонную артерию нормализует АД. Затем средними пальцами обеих рук следует 3 раза надавить на зону продолговатого мозга и сосчитать до десяти (на зоны проекции поперечных отростков шейного отдела позвоночника). После этого тремя пальцами каждой руки надавить на основание затылочной кости и на три точки под ним. Увеличивая с каждым разом давление, повторить надавливание три раза. Тремя пальцами надавливать с обеих сторон на заднюю поверхность шеи по направлению книзу. Повторить 3 раза для каждой из трех точек. Надавить тремя пальцами с двух сторон на эпигастральную область, сосчитать до десяти и отпустить. Повторить надавливание десять раз. Затем приложить сильное давление, сочетающееся с растяжением левого среднего пальца, а затем правого среднего пальца.

2.8. Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение артериальной гипертензии проводится дифференцированно в зависимости от стадии.

2.8.1. Физиотерапия при I стадии артериальной гипертензии

Электросон — используются импульсные токи по седативной методике, с небольшой частотой импульсов (5–20 Гц). Назначается через день, на курс лечения рекомендуется 10–15 сеансов.

Переменное магнитное поле — воздействие осуществляется на область проекции нижнешейных и верхнегрудных вегетативных ганглиев на уровне C_4 – Th_{IV} . Процедура продолжается 15 мин, курс лечения состоит из 15–18 ежедневных процедур. Воздействие переменным полем уменьшает симпатическую активность. Эффект лечения наиболее выражен у больных с гипертоническим типом гемодинамики.

Лекарственный электрофорез — применяется в лечении больных гипертонической болезнью с использованием различных лекарственных препаратов в зависимости от клинических особенностей заболевания. При головных болях, головокружениях используют 50% раствор магния сульфата, 2% раствор папаверина, 2%

раствор **эуфиллина**, 5% раствор новокаина. В целях гипотензивного воздействия применяется 0.1% раствор **обзидана**, 1% раствор дибазола. При сопутствующем церебральном атеросклерозе проводится электрофорез с 5% раствором калия **йодида**. Для получения **седативного** эффекта рекомендуется электрофорез 5-10% раствора натрия (или калия) бромид.

Лекарственный электрофорез проводят по одной из четырех методик: воротниковой, общего воздействия по Вермелю, транс-орбитальной или **интраназальной**.

Воротниковую методику применяют у больных гипертонической болезнью с проявлениями церебрального атеросклероза. При этом электрод в виде воротника площадью 600-1000 см^2 располагают в области **надплечья**, спины и соединяют с анодом. Второй электрод площадью 400-600 см^2 помещают в поясничной области и соединяют с катодом. Процедуры проводят ежедневно, постепенно повышая силу тока от 6 до 16 мА, а длительность процедуры увеличивают от 2 до 16 мин. Курс лечения состоит из 20-30 процедур.

Методика общего воздействия по Вермелю применяется у больных с астеническим синдромом. Электрод площадью 300 см^2 располагают в межлопаточной области и соединяют с одним полюсом. Два электрода по 150 см^2 каждый помещают в области икроножных мышц обеих ног и соединяют с другим полюсом аппарата для гальванизации. Плотность тока составляет до 0.1 мА/ см^2 прокладки.

Трансорбитальная методика применяется преимущественно при церебральном атеросклерозе. Два круглых электрода диаметром 5 см помещают на кожу закрытых век и соединяют с одним полюсом аппарата для гальванизации. Второй электрод площадью 50 см^2 помещают на шею сзади в области шейных позвонков, а при отрицательной полярности лекарств — в области нижних шейных позвонков.

При интраназальной методике в каждую половину носа вводят специальные электроды. Второй электрод размером 8 см x 10 см при соединении его с аппаратом помещают на задней поверхности шеи в области верхних шейных позвонков, при соединении его с катодом — в области нижних шейных позвонков. Данная методика рекомендуется больным с упорными головными болями, с гиперсимпатикотонией.

Воздействие электрическим полем УВЧ на синокаротидную область — стимулирует **вазодепрессорные** механизмы синокаротидной зоны. Продолжительность воздействия — 7-10 мин, курс лечения — 10-12 процедур.

Диадинамические токи — назначается воздействие на синокаротидную зону до появления отчетливого ощущения вибрации, что обычно наблюдается при силе тока 1.5-3 мА. Продолжительность процедуры — 2-3 мин на синокаротидную зону с каждой стороны. Курс лечения — 5-7 процедур. Под влиянием **диадинамических**

токов улучшается функция рецепторов **синокаротидной** зоны, подкорковых центров головного мозга, проявляется гипотензивный эффект.

Индуктотермия области почек диск-индуктором — проводится в слаботепловой дозе (2-5-я ступени переключения мощности), по 10-12 мин ежедневно, 10-15 процедур на курс лечения.

ДМВ-терапия на область почек — прямоугольный излучатель размером 10 см $\times$ 15 см устанавливается на расстоянии 3-4 см от поясничной области, мощность излучения — 35-40 Вт, длительность процедуры — 10 мин, курс лечения состоит из 10-15 процедур.

Воздействие ультразвуком на область почек — осуществляется в непрерывном режиме с интенсивностью 0.4-0.6 Вт/см², длительностью 3-5 мин на каждую область, курс лечения состоит из 10-15 ежедневных процедур.

Синусоидальные модулированные токи на область почек — один электрод (площадью 100 см²) помещают **паравертебрально** на уровне Т_Х-L_{III} (катод), другой электрод (300 см²) помещают на животе (анод). Используют III-IV род работы, с частотой 70-100 Гц при глубине модуляции 100%, по 3-5 мин на каждое поле, ежедневно или через день, 12-15 процедур на курс лечения.

Индуктотермия области почек, а также воздействие на почки с помощью ультразвука, синусоидальных модулированных токов, ДМВ улучшают депрессорную функцию почек, способствуют снижению почечного сосудистого сопротивления, АД.

Радоновые ванны оказывают следующее влияние на ряд патогенетических механизмов при гипертонической болезни:

- нормализуют нарушенное кровенаполнение сосудов головного мозга, устраняют асимметрию кровенаполнения;
- снижают чувствительность сердца и сосудов к **адренергическим** влияниям;
- увеличивают почечный кровоток, диурез, **натрийурез**.

Указанные эффекты способствуют проявлению гипотензивного действия. Наиболее четко гипотензивный эффект радоновых ванн выражен у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики.

При выраженных стадиях гипертонической болезни, с высокой активностью **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы радоновые ванны неэффективны.

В последние годы для лечения гипертонической болезни применяются воздушно-радоновые ванны сухие (с нормальной относительной влажностью 30-40%) и влажные (с относительной влажностью до 100%).

Сероводородные ванны обладают следующими механизмами гипотензивного действия:

- снижают общее периферическое сопротивление в связи со снижением повышенного тонуса артериол и венул;
- уменьшают содержание в крови **альдостерона**;
- увеличивают **натрийурез**.

Сероводородные ванны назначаются при I стадии гипертонической болезни, а также при сочетании ее с ожирением, деформирующим **остеоартрозом**, атеросклерозом периферических артерий, так как эти ванны снижают уровень **атерогенных** липопротеинов в крови.

Лучший терапевтический эффект достигается при концентрации сероводорода 100-150 мг/л, длительности пребывания в ванне — 10-12 мин, температуре воды — 35-36 °С. Ванны применяют через день или два дня подряд с последующим днем перерыва, курс лечения состоит из 10-12 ванн. При сопутствующей ИБС концентрация сероводорода должна быть не выше 50-75 мг/л.

Сероводородные ванны противопоказаны при сердечной недостаточности выше I стадии, выраженной ИБС, нарушениях сердечного ритма, при **гиперадренергической** форме гипертонической болезни с частыми кризами.

Хлоридные натриевые ванны оказывают нормализующее влияние на ЦНС, улучшают микроциркуляцию, обладают гипотензивным действием. Хлоридные натриевые ванны назначаются с минерализацией от 10 до 30 г/л. Температура — 35-36 °С, продолжительность — 10-12 мин, принимаются ванны через день или два дня подряд с последующим днем перерыва, всего 10-12 ванн на курс лечения.

Йодобромные ванны снижают увеличенный сердечный выброс, периферическое сопротивление, оказывают хорошее гипотензивное действие, улучшают капиллярное кровообращение и реологические свойства крови. Йодобромные ванны применяют с минерализацией 20-30 г/л, температура ванны — 35-36 °С, продолжительность — 10-15 мин, 4-5 раз в неделю, на курс лечения — 12-15 ванн.

Йодобромные ванны показаны также при сочетании гипертонической болезни I стадии с начальными явлениями церебрального **атеросклероза**, остеохондрозом межпозвонковых дисков, деформирующим остеоартрозом.

Углекислые ванны — гипотензивное действие обусловлено снижением общего периферического сопротивления и тренирующим влиянием на сердечно-сосудистую систему. Применяют ванны с концентрацией углекислого газа 1,2 г/л при гиперкинетическом типе гемодинамики и 2 г/л — при гипокинетическом.

Кислородные ванны могут проявить гипотензивное действие при I стадии гипертонической болезни. Они назначаются с концентрацией 30-40 г/л, температура ванны — 35-36 °С, продолжительность — 10-15 мин, курс лечения состоит из 10-15 ванн. Ки-

слородные ванны можно применять также при сочетании начальных стадий гипертонической болезни с ИБС и начальными проявлениями церебрального атеросклероза.

Желтые скипидарные ванны предложены А. Залмановым. Они значительно улучшают микроциркуляцию и обладают гипотензивным действием. Применяются обычно при I и II стадиях болезни.

Вначале необходимо приготовить желтую скипидарную эмульсию. Для этого в эмалированную кастрюлю емкостью 2-3 л надо влить 300 г касторового масла и поставить в водяную баню; 40 г кристаллического натрия **гидроксида** растворить в 200 мл холодной воды. Когда вода в водяной бане закипит, влить растворенный натрия **гидроксид** в касторовое масло и **тщательно** размешать стеклянной палочкой до образования кашицеобразной массы. Затем влить 250 мл олеиновой кислоты (любого качества), все время интенсивно размешивая стеклянной палочкой до образова-

Табл. 10. Схема приема желтых скипидарных ванн при гипертонической болезни

№ ванны	К-во раствора, мл	Продолжительность, мин	Температурный режим
1	40	15	36 °С, через 5 мин 39 °С
2	45	15	—//—
3	50	15	—//—
4	55	15	36 °С, через 5 мин 39 °С, с 12-й минуты 40 °С
5	60	16	—//—
6	65	16	36 °С, через 5 мин 39 °С, последние 4 мин 40 °С
7	70	17	—//—
8	75	17	—//—
9	80	18	—//—
10	85	18	—//—
11	90	19	—//—
12	95	19	36 °С, через 5 мин 39 °С, медленно повышать температуру воды в ванне, последние 4 мин держать температуру 42 °С
13	100	20	—//—
14	105	20	—//—
15	110	20	—//—
16	115	20	—//—
17	120	20	—//—
18-24	120	20	—//—

Примечание. Флакон с желтой скипидарной **эмульсией** необходимо энергично встряхнуть, прежде чем вливать в ванну; тщательно проверять температуру воды в ванне; перед погружением в ванну смазать область заднего прохода и гениталий вазелином.

ния жидкой прозрачной массы желтого цвета (цвета подсолнечного масла). Когда на поверхности останется только легкая белая пена, погасить огонь и влить 750 мл скипидара, слегка помешивая. Через 10 мин еще раз размешать и разлить по бутылкам с хорошо притертыми пробками. Хранить при комнатной температуре.

Методика приема желтой скипидарной ванны. Налить половину ванны водой температуры 36 °С, влить нужную дозу желтой эмульсии (табл. 10), размешать, лечь в ванну и постепенно в течение 5 мин доводить температуру воды до 39-40 °С, полежать еще 5-8 мин. Затем обсушить тело полотенцем (не **растирать!**), завернуться в простыню, шерстяное одеяло, лечь в постель, выпить горячего чая с малиной, хорошо пропотеть (40-50 мин). Потом вытереть тело сухим полотенцем, надеть чистое белье, полежать в постели 2 ч. Ванны с желтой эмульсией можно принимать 1 раз в 2 дня. Курс лечения состоит из 15-20 ванн с повторением через 2-3 недели.

Саунотерapia. Механизм действия сауны заключается в том, что высокая температура (70-90 °С) приводит к периферической **вазодилатации**, усилению кровотока, открытию **артериовенозных шунтов**, снижению периферического сопротивления, МОК и АД. Рекомендуются не более двух заходов в термокамеру с температурой воздуха 70 °С на первой полке и 90 °С — на второй. Влажность воздуха должна быть в пределах 20-25%, продолжительность первого захода не должна превышать 10 мин, второго — 7-8 мин. Охлаждаться рекомендуется на воздухе при температуре 22-25 °С до полного восстановления частоты сердечных сокращений (не менее 30 мин). Сауну принимают не более 2 раз в неделю.

2.8.2. Физиотерапия при II стадии артериальной гипертензии

Электросон применяется с частотой импульсов 80-100 Гц, продолжительность — 30 мин, процедура назначается через день. Можно также применять **диадинамические токи Бернара** на синокаротидную область (5-7 процедур на курс лечения), **ультразвук** на область почек (3-5 мин, курс лечения состоит из 10-15 процедур), **фонофорез апрессина** (применяется 2% апрессиновая мазь), **синусоидальные модулированные токи** на область почек (длительность процедуры — 10 мин, курс лечения состоит из 10 процедур, **сероводородные ванны** с концентрацией не выше 25-50 мг/л, **радоновые ванны**).

Согласно данным С. Г. Иванова (1990), при II стадии гипертонической болезни целесообразно применение **постоянного магнитного поля**, создаваемого кольцевым магнитом МКМ2-1 (накладывается на **лучезапястные** области обеих рук на 30-45 мин, курс лечения продолжается 7-10 дней).

В Белорусском НИИ **кардиологии** предложено использовать **вибромассаж** для лечения больных гипертонической болезнью, у которых головные боли обусловлены затруднением венозного от-

тока из полости черепа. Используется вибромассажер **ВМ-1** Полу-сферические насадки прикладываются к надключичной области в месте проекции правой и левой внутренних яремных вен Вибро-**массаж** проводится одновременно на обе проекции яремных вен Продолжительность процедуры — 10 мин, частота вибраций — 50 Гц, амплитуда колебаний — 0 11 мм Курс лечения состоит из 10-15 процедур.

Белорусский НИИ кардиологии рекомендует также применять *лазерную терапию* одновременно на обе проекции синокаротидной зоны, мощность излучения — 100 мВт/см², длительность воздействия — 10 мин. Курс лечения состоит из 10-12 процедур Рекомендуется при I и II стадиях гипертонической болезни.

2.9. Гипоксические тренировки

Долгие годы существовало представление о том, что пребывание больных на высотах, превышающих 1000 м над уровнем моря, противопоказано. Однако клинические и экспериментальные работы последних лет свидетельствуют о том, что тренировка с помощью экзогенной гипоксии, включая пребывание в условиях высокогорья, дает положительный лечебный эффект при гипертонической болезни.

Установлено, что гипоксические тренировки, т.е. адаптация к гипоксии (ежедневное пребывание в **гипобарической** барокамере на "высоте" 3200 м над уровнем моря по 70 мин в течение 15 дней), показаны больным мягкой артериальной **гипертензией** без признаков гипертрофии левого желудочка

Среднегорная (1600 м над уровнем моря) адаптация показана больным с умеренной артериальной гипертензией Наличие признаков нарушения мозгового кровообращения, частые **гипертензивные** кризы являются противопоказаниями к гипоксическим тренировкам (М. М. Миррахимов, 1992).

Механизм гипотензивного действия адаптации к гипоксии заключается в следующем:

- уменьшение общего периферического сопротивления;
- уменьшение активности **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы;
- повышение содержания в крови предсердного **натрийуретического** гормона, который ингибирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и оказывает гипотензивное действие.

2.10. Фитотерапия

Лекарственные растения, обладающие гипотензивными свойствами, наиболее целесообразно применять в ранней стадии гипертонической болезни. При гипертонической болезни II и III

стадий фитотерапия малоэффективна, хотя, конечно, может применяться наряду с медикаментозной гипотензивной терапией

Гипотензивным действием обладают следующие лекарственные растения: магнолия белая, омела белая, пустырник, сушеница болотная, валериана, рябина черноплодная, астрагал пушистый, листья березы, брусника, боярышник, калина, мелисса, почечный чай.

Е. С. Ладынина, Р. С. Морозова (1987) рекомендуют применять при гипертонической болезни следующие лекарственные сборы.

Сбор № 1

Трава пустырника	4 ч	2-3 столовые ложки смеси залить 2½ стаканами кипятка (в термосе) Настоять в течение 6-8 ч На следующий день принимать весь настой в 3 приема за 20-40 мин до еды в теплом виде
Трава сушеницы	2 ч	
Плоды боярышника	1 ч	
Листья мяты	½ ч	
Трава пастушьей сумки	1 ч	
Плоды рябины	1 ч	
Плоды укропа	1 ч	
Семя льна	1 ч	
Листья земляники лесной	2 ч	

Сбор № 2

Трава пустырника	5 ч	Готовить и принимать как сбор № 1
Цветки боярышника	2 ч	
Листья мяты	1 ч	
Трава спорыша	1 ч	
Корень аира	¼ ч	
Листья березы белой	1 ч	
Плоды шиповника (измельченные)	2 ч	
Корень валерианы	½ ч	
Трава астрагала пушистого	2 ч	

Сбор № 3

Трава пустырника	5 ч	Готовить и принимать как сбор № 1
Трава омелы белой	3 ч	
Трава астрагала	2 ч	
Листья подорожника	1 ч	
Плоды мордовника	1 ч	
Цветки липы	1 ч	
Трава мелиссы	2 ч	
Листья брусники	1 ч	
Листья черники	1 ч	
Трава тысячелистника	1 ч	

Сбор № 4

Трава пустырника	4 ч	Готовить и принимать как сбор № 1
Трава сушеницы	3 ч	
Листья мяты	1/2 ч	
Трава душицы	3 ч	
Цветки календулы	1 ч	
Корень щавеля конского	2 ч	
Трава буквицы	2 ч	
Трава донника	1 ч	
Корень солодки голой	2 ч	
Трава тысячелистника	1 ч	
Плоды рябины черноплодной	1 ч	

Сбор № 5

Трава сушеницы	6 ч	Готовить и принимать как сбор № 1
Цветки боярышника	4 ч	
Трава омелы белой	3 ч	
Лист калины	1 ч	
Цветки коровяка скипетровидного	1 ч	
Трава крапивы	1 ч	
Листья ореха грецкого	2 ч	
Листья почечного чая	1 ч	
Цветки ромашки	1 ч	
Корневища и побеги спаржи лекарственной	1 ч	
Корень цикория	2 ч	

Дополнительно к сборам и в перерыве между лечением основными сборами можно применять пустырник, черноплодную рябину, магнолию, омелу, валериану в виде следующих лекарственных форм.

Настой травы пустырника — готовится из расчета 2 столовые ложки травы на 300 мл кипятка, принимают по 1/2 стакана 3 раза в день.

Настойка пустырника — принимают по 30-40 капель 4 раза в день.

Курс лечения препаратами пустырника составляет 3-4 месяца.

Плоды рябины черноплодной — употребляют 100 г плодов 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды. Противопоказанием является хронический гастрит с повышенной секреторной функцией и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Жидкий экстракт магнолии крупноцветковой — применяется внутрь по 30 капель 3 раза в день. Курс лечения — 4 недели, перерыв 2 месяца, повторный курс — 4 недели.

Настой омелы белой — готовится из соотношения 15 г · 200.0 г, принимается внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день. Курс лечения — 3-4 месяца.

Настой корня валерианы — готовится из соотношения 6 г : 200.0 г, принимается по 1 столовой ложке 4 раза в день. Курс лечения — 2-3 месяца.

Н. Г. Ковалева (1971) рекомендует при гипертонической болезни следующий сбор

Сбор № 6

Листья березы белой	10 г	1 столовую ложку сбора (5-6 г) заваривают 500 мл кипятка, настаивают 30 мин и принимают по 150 мл 3 раза в день за 10-15 мин до еды
Лепестки белой розы	10 г	
Трава донника лекарственного	10 г	
Плоды мордовника	10 г	
Корень солодки голой	10 г	
Цветки липы	20 г	
Плоды малины	20 г	
Трава душицы	20 г	
Листья мать-и-мачехи	20 г	
Листья подорожника	20 г	
Побеги хвоща полевого	30 г	
Трава буквицы лекарственной	30 г	
Трава и семена укропа	30 г	
Плоды аниса	30 г	
Мелисса лекарственная	30 г	
Трава пустырника	30 г	
Цветки и плоды боярышника	40 г	
Плоды шиповника истолченные	50 г	
Трава бессмертника	50 г	
Трава сушеницы болотной	60 г	

Одновременно с приемом внутрь указанного сбора Н. Г. Ковалева рекомендует делать ванны и принимать горечи.

Применяются *ванны теплые* (ножные или общие) из настоя листьев **березы**, цветков душицы, липы, сушеницы болотной, шишек хмеля, шалфея, чабреца.

Берут по 1 столовой ложке каждой травы, смешивают, заливают 3 л кипятка, настаивают в духовке в течение 2 ч, процеживают. Полученный настой добавляют в наполненную водой ванну (температура воды 37 °С) или готовят из настоя ножную ванну. Курс лечения — 15-20 ванн (2-3 раза в неделю), длительность приема ванны — от 5 до 15 мин.

Употребление горечей в качестве общеукрепляющего и нормализующего обмен веществ средства целесообразно в осенне-весенние периоды в течение 2-3 недель.

Сбор № 7 (горечь)

Кора ивы белой	1/2 ч	Смешать 1 столовую ложку смеси,
Трава одуванчика	1 ч	залить 1 1/2 стакана кипятка, на-
Трава полыни	1 ч	стаивать 40 мин, принимать по 1/2
Трава тысячелистника	1 1/2 ч	стакана 2 раза в день за 10-15 мин
		до приема основного настоя трав

Стойкий гипотензивный эффект наступает после 5-6 месячного приема лекарственных сборов. Желательно через 1.5-2 месяца лечения на фоне хорошего самочувствия делать перерывы на 7-10 дней, а после перерыва по возможности менять сборы.

Е. Шмерко, И. Мазан (1993) рекомендуют комплексное лечение больных гипертонической болезнью, включающее прием настоев лекарственных растений внутрь, фитоаппликации (фитокompрессы), лечебный массаж.

Сбор № 8

Листья одуванчика	2 5 ч	Сбор перемешать, 2 столовые
Листья брусники	2 ч	ложки сырья заварить 500 мл кру-
Трава хвоща полевого	2 ч	того кипятка, настаивать в теплом
Трава пустырника	4 ч	месте в течение 1-2 ч, процедить
Трава сушеницы	5 ч	Добавить по вкусу мед и лимон.
Трава чистотела	1 5 ч	Употреблять по 1/2 стакана 5-6 раз
Трава донника	1 5 ч.	в день в теплом виде за 20 мин до
Листья березы	2 ч	еды
Листья подорожника	2 ч	
Семена овса	5 ч	
Листья и плоды смородины		
черной	5 ч	
Трава барвинка малого	2 5 ч	
Листья ежевики	2 ч	
Цветки календулы	3 ч	
Цветки ромашки аптечной	3 ч	
Цветки, плоды боярышника	5 ч	

Сбор № 9 (для приготовления ванны)

Корень валерианы	3 ч.	Сбор перемешать, 100 г смеси
Трава пустырника	3 ч.	сырья залить 3 л крутого кипятка
Листья аира	3 ч	Настаивать в течение 2 ч. Проце-
Листья березы	5 ч	дить. Добавить в лечебную ванну.
Трава сушеницы	10 ч.	Ванну принимать лежа, не погру-
Трава донника	5 ч	жая в воду левую половину груд-
Цветки ромашки	5 ч.	ной клетки. Длительность приема
Трава календулы	5 ч	ванны — от 8 до 15 мин, темпера-
Листья мать-и-мачехи	4 ч	тура воды — 33-36 °С. Курс лече-
Трава тысячелистника	3 ч.	ния — 8-10 процедур.
Трава Melissa	5 ч.	
Трава укропа	3 ч	
Трава синюхи голубой	4 ч	

Сбор № 10 (для фитоаппликации)

Трава зверобоя	5 ч	Дозировка сбора для фитоаппликации — на каждый 1 см тела требуется до 50 г сбора лекарственных растений. Сбор перемешать. Взять необходимое количество смеси, поместить в эмалированную кастрюлю и залить горячей водой. Дать распариться в теплом месте в течение 2 ч. Затем воду слить, а растения разложить равномерным слоем (до 2 см высотой) на льняную ткань. Завернуть сырье в виде конверта, отжать лишнюю воду и при температуре растений 38-42 °С наложить на поясничную область (проекцию почек) с обеих сторон. Процедуру необходимо делать лежа на кушетке или в постели, лучше на ночь. Длительность процедуры — 30-40 мин. После приема фитоаппликации душ не принимать, отдохнуть лежа в течение 1.5-2 ч. Курс лечения — 10-12 процедур, через день.
Трава хвоща полевого	10 ч	
Листья черники	10 ч	
Трава пикульника красиво-го	10 ч	
Трава сушеницы	10 ч	
Листья березы	10 ч	
Трава укропа	10 ч	
Трава льна	10 ч	
Цветки ромашки	10 ч	
Трава просвирника	10 ч	
Трава донника	10 ч	

Больным, страдающим гипертонической болезнью I стадии, авторы обычно назначают прерывистое курсовое лечение. Больным со II и III стадиями заболевания рекомендуется постоянное употребление настоев лекарственных растений, т.е. практически на протяжении всей жизни.

3. Медикаментозная гипотензивная терапия

Общепринятой классификации гипотензивных препаратов не существует. Гипотензивные лекарственные средства можно классифицировать следующим образом (Е. Е. Гогин, 1994):

1. **β -Адреноблокаторы.**
2. Диуретики (салуретики).
3. Антагонисты кальция.
4. Ингибиторы АПФ
5. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.
6. Прямые вазодилататоры.
7. **α -Адреноблокаторы.**
8. **α_2 -Агонисты** центрального действия.

9. Симпатолитики.

10. Активаторы калиевых каналов.

11. Вазоактивные простагландины и стимуляторы синтеза простациклина.

Основными группами гипотензивных средств в настоящее время считаются первые 4 группы: **β -адреноблокаторы**, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ. При выборе гипотензивных средств учитываются способность препаратов оказывать влияние на гипертрофию левого желудочка, качество **жизни**, а также способность лекарственных препаратов оказывать воздействие на уровень **атерогенных липопротеинов** в крови. Следует принимать во внимание также возраст больных, выраженность сопутствующей ИБС.

Новым направлением гипотензивной терапии может оказаться применение *антагонистов рецепторов эндотелина*¹. В последнее время синтезированы специфические антагонисты эндотелина для рецепторов подтипов А и В, которые пока находятся в стадии клинического изучения.

3.1. Лечение β -адреноблокаторами

Подробно о классификации и группах **β -адреноблокаторов** см. в гл. "Лечение стенокардии напряжения". Механизм гипотензивного действия **β -адреноблокаторов** окончательно не известен. До недавнего времени обсуждались следующие аспекты гипотензивного действия **β -адреноблокаторов**:

- уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса;
- блокада опосредованного через **адренергические** нервные окончания высвобождения ренина из **юктагломерулярных** клеток почек;
- снижение периферического эфферентного симпатического тонуса.

В настоящее время считается, что наиболее существенным механизмом гипотензивного действия **β -адреноблокаторов** является уменьшение ЧСС и минутного объема крови.

Несмотря на то, что **β -адреноблокаторы** различаются степенью **кардиоселективности**, способностью растворяться в жирах (**липофильностью**), наличием или отсутствием **симпатомиметической активности**, они одинаково эффективны при артериальной гипертензии.

¹ О роли **эндотелинов** в развитии патологии сердца и сосудов см. гл. "Лечение **ишемической** болезни сердца".

В "Список жизненно важных лекарственных средств" включены три β -адреноблокатора: два неселективных (без собственной симпатомиметической активности — *пропранолол* и *надолол*), а также кардиоселективный (без собственной симпатомиметической активности) препарат *атенолол*.

3.1.1. Влияние β -адреноблокаторов на гипертрофию миокарда левого желудочка, прогноз и качество жизни

Влияние β -адреноблокаторов на гипертрофию левого желудочка

Известно, что сочетание артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка увеличивает риск внезапной смерти и нарушений ритма сердца. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка способствует уменьшению опасности внезапной смерти.

В. И. Метелица (1995) указывает, что через 6-12 месяцев лечения β -адреноблокаторами уменьшается масса миокарда у больных с гипертрофией левого желудочка, а также снижается выраженность гипертрофических изменений в **прекапиллярных** сосудах сопротивления. Более активны в этом отношении некардиоселективные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности.

Влияние β -адреноблокаторов на прогноз

Существует точка зрения, что у больных артериальной гипертензией β -адреноблокаторы способны предупредить развитие инфаркта миокарда, снизить заболеваемость инсультом и развитие сердечной недостаточности. Кроме того, **липофильные β_1 -селективные адреноблокаторы**, проникающие в центральную нервную систему и блокирующие β_1 -рецепторы нейрональных структур (*пропранолол*, *алпренолол*, *метопролол*, *окспренолол*), повышают тонус блуждающего нерва и оказывают **антифибрилляторное** действие, что, естественно, улучшает прогноз.

Влияние β -адреноблокаторов на качество жизни

β -Адреноблокаторы, в частности *пропранолол*, оказывают достоверно положительное влияние на качество жизни.

3.1.2. Некардиоселективные β -адреноблокаторы

Пропранолол (*анаприлин*, *индерал*, *обзидан*) — некардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Выпускается в таблетках по 10, 20, 40, 60, 80, 90 мг; капсулах продленного действия по 60, 80, 120 и 160 мг; ампулах по 5 мл с содержанием в 1 мл 1 мг препарата. **Назначается** больным артериальной гипертензией вначале по 40 мг 2 раза в день, снижение АД возможно на 5-7-й день лечения. При отсутствии гипотензивного эффекта каждые 5 дней можно повышать суточную дозу

на 20 мг и довести ее до индивидуальной эффективной. Она может колебаться от 80 до 320 мг (т.е. по 80 мг 4 раза в день). После достижения эффекта дозу постепенно понижают и переходят на прием поддерживающей дозы, которая обычно составляет 120 мг в сутки (в 2 приема). При сочетании артериальной гипертензии с ИБС суточную дозу целесообразно разделить на 4 приема. Капсулы пропранолола пролонгированного действия назначаются 1 раз в сутки.

Надолол (коргард) — некардиоселективный β -адреноблокатор пролонгированного действия без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Выпускается в таблетках по 20, 40, 80, 120, 160 мг. Длительность действия препарата составляет около 20-24 ч, поэтому его можно принимать 1 раз в сутки. Лечение начинают с приема 40 мг препарата 1 раз в день, в дальнейшем можно каждую неделю увеличивать суточную дозу на 40 мг и довести ее до 240 мг (реже — 320 мг). При сопутствующей стенокардии напряжения и склонности к брадикардии, начиная с дозы 160 мг, суточную дозу распределяют на 2 приема.

Выпускается комбинированный препарат **корзид**, содержащий в таблетках по 40 или 80 мг **надолола** и 5 мг **тиазидного** диуретика **бендрофлуметиазида**.

Тимолол — некардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг. Суточная доза препарата колеблется от 15 до 45 мг и распределяется на 2 приема.

Вискен (**пиндолол**) — некардиоселективный β -адреноблокатор, обладает внутренней симпатомиметической активностью, что способствует уменьшению периферической **вазоконстрикции** и препятствует развитию брадикардии. Выпускается в таблетках по 5, 10 и 15 мг. Лечение артериальной гипертензии начинают с приема 0.005 г препарата 3 раза в день. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу повышают каждые 5-7 дней на 5-10 мг и доводят до 45-60 мг в сутки, распределив на 3 приема.

Выпускается также препарат **вискен-20** (1 таблетка содержит 20 мг вещества). Эта форма обладает пролонгированным действием и принимается 1-2 раза в сутки.

Вискалдикс — комбинированный препарат, состоящий из 10 мг **пиндолола** (вискена) и 5 мг диуретика **клопамид**. Назначается 1 раз в сутки. Если после 10 дней приема препарата в этой дозе гипотензивный эффект не развивается, то можно повысить суточную дозу до 2, а при необходимости до 3 таблеток. Суточная доза 3 таблетки должна быть разделена на 2 приема (1 $\frac{1}{2}$ таблетки 2 раза в сутки).

Тразикор (окспренолол) — некардиоселективный β -адреноблокатор, обладающий внутренней симпатомиметической активностью, назначается 2 раза в день. Выпускается в таблетках обычной длительности действия по 20 мг и пролонгированного действия по 80

мг. Лечение начинают с суточной дозы 40-60 мг (в 2 приема) с последующим ее увеличением до 160-240 мг

Алprenолол (аптин) — некардиоселективный β -адреноблокатор, обладающий внутренней симпатомиметической активностью, не вызывает брадикардии. Выпускается в таблетках по 50 мг. Вначале назначается по 50 мг 3-4 раза в день, при отсутствии гипотензивного эффекта средняя суточная доза может быть увеличена до 300-400 мг (в 3 приема).

Пенбутолол (бетапрессин, леватол) — некардиоселективный β -адреноблокатор с собственной симпатомиметической активностью. Выпускается в капсулах по 20 и 40 мг, назначается по 40 мг 1 раз в сутки утром. При недостаточном гипотензивном эффекте через 4-8 недель можно увеличить дозу до 80 мг в сутки в 1 прием. Поддерживающая доза при монотерапии — 20 мг в сутки.

Лазипрессин — комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 40 мг пенбутолола и 20 мг фуросемида.

Бопиндолол (сандонорм) — некардиоселективный β -адреноблокатор пролонгированного действия с собственной симпатомиметической активностью. Выпускается в таблетках по 1 мг. Лечение начинают с дозы 1 мг в сутки, затем можно постепенно повысить дозу до 2 мг в сутки в 1 прием. После получения гипотензивного эффекта назначают поддерживающую дозу 0.5 мг в сутки.

Хлоранолол (тобанум) — некардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Выпускается в таблетках по 5 мг. Начинают лечение с дозы 5 мг 2-3 раза в день, через каждые 2-3 дня разовую дозу увеличивают на 5 мг. Максимальная суточная доза — 45 мг.

Соталол (бетакордон) — некардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, средняя суточная гипотензивная доза препарата составляет от 200 до 600 мг (распределяется на 2 приема).

Тертаолол — некардиоселективный β -адреноблокатор пролонгированного действия без внутренней симпатомиметической активности. Назначается по 5 мг 1 раз в сутки.

3.1.3. Кардиоселективные β -адреноблокаторы

Кардиоселективные β -адреноблокаторы избирательно блокируют β_1 -адренорецепторы миокарда и почти не оказывают влияния на β_2 -адренорецепторы бронхов (при назначении больших доз кардиоселективность может исчезать), не вызывают сужения сосудов скелетных мышц, не ухудшают кровоток в конечностях, незначительно влияют на углеводный обмен и обладают менее выраженным отрицательным действием на липидный обмен.

Атенолол (тенормин) — кардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, лишен мембраностабилизирующего эффекта. Выпускается в таблетках по 25, 50

и 100 мг. В начале лечения назначается в суточной дозе 50 мг (в 1 или 2 приема). При отсутствии гипотензивного эффекта суточная доза может быть увеличена через 2 недели до 200 мг. Препарат обладает продленным действием и может приниматься 1-2 раза в сутки.

Тенорик — комбинированный препарат, содержащий 0.1 г **атенолола** и 0.025 г диуретика **хлорталидона**. Тенорик назначается по 1-2 таблетки 1-2 раза в день.

Метопролол (спесикор, бетаксол) — кардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Выпускается в таблетках по 50 и 100 мг. Препарат действует около 12 ч, назначается по 100 мг 1 раз в сутки или по 50 мг 2 раза в сутки. Через 1 неделю дозу можно увеличить до 100 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза при постепенном увеличении — 450 мг. Комбинация с **верапамилом** может повысить концентрацию **метопролола** в крови.

Беталок дурулес — метопролол продленного действия. Выпускается в таблетках по 0.2 г. Лечение начинают с дозы 50 мг 1 раз в сутки и постепенно увеличивают дозу до 100 мг. При отсутствии гипотензивного эффекта суточную дозу повышают до 200 мг.

Топрол XL — метопролола сукцинат продленного действия. Выпускается в таблетках по 50, 100 и 200 мг. Назначается так же, как **беталок дурулес**.

Ацебутолол (сектраль) — кардиоселективный β -адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью. Выпускается в капсулах по 0.2 и 0.4 г. Лечение начинают обычно с дозы 200 мг 1 раз в день, при отсутствии гипотензивного эффекта через неделю дозу постепенно повышают до 200-400 мг 2 раза в день.

Корданум (талинолол) — кардиоселективный β -адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью. Выпускается в драже по 50 мг и ампулах, содержащих 10 мг препарата. Лечение начинают с приема 50 мг препарата 3 раза в день, в дальнейшем при необходимости суточную дозу повышают до 400-600 мг (в 3 приема).

Бетаксол (локрен) — β -адреноблокатор продленного действия с высокой кардиоселективностью, выпускается в таблетках по 0.01 и 0.02 г. Гипотензивное действие препарата сохраняется в течение 24 часов, поэтому его можно назначать 1 раз в сутки. Эффект бетаксола начинает проявляться через 2 недели, а через 4 недели достигает максимума. Начинают лечение с дозы 10 мг в сутки. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 недели от начала лечения дозу повышают до 20 мг в сутки (средняя терапевтическая доза), а при необходимости — постепенно до 30 и даже 40 мг в сутки. Если артериальная гипертензия не корригируется бетаксолом, следует комбинировать лечение этим препаратом с приемом антагониста кальция из группы дигидропиридинов продленного действия — **исрадипином** (ломир).

Бетаксол проникает через гематоэнцефалический барьер благодаря присущей ему **липофильности**, повышает тонус блуждающего нерва, оказывает **антифибрилляторное** действие и снижает риск внезапной смерти.

Снижение дозы бетаксола после достижения гипотензивного эффекта необходимо производить постепенно, так как возможен синдром отмены.

Бетаксол эффективен также при стенокардии напряжения, при этом первоначальная доза составляет 10 мг в сутки, в дальнейшем при необходимости ее можно повысить до 40 мг.

Бисопролол — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор пролонгированного действия. Препарат выпускается в таблетках по 0.01 г и назначается по 1 таблетке 1 раз в сутки, **утром**. По данным О. Н. Епифановой (1996) бисопролол при таком приеме оказывает гипотензивное действие на протяжении суток, включая ранние утренние часы, когда риск развития сердечно-сосудистых осложнений особенно высок.

Зиак — комбинированный препарат, выпускается в таблетках, содержащих бисопролола фумарат и **гидрохлортиазид** в соотношениях 2.5 мг/6.25 мг; 5 мг/6.25 мг; 10 мг/6.25 мг.

Эсмолол — кардиоселективный β -адреноблокатор для внутривенного введения, без внутренней симпатомиметической активности, с очень короткой продолжительностью действия. Выпускается в виде двух растворов для внутривенного введения: 10 мг/мл для болюса (нагрузочной дозы) и 250 мг/мл для предварительного разведения перед внутривенной инфузией (содержит 25% алкоголя). Эсмолол вводится внутривенно **струйно** в дозе 500 мкг/кг за 1 мин, далее внутривенно **капельно** со скоростью 50-200 мкг/кг/мин. Эсмолол применяют для снижения ЧСС и АД у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, а также при расслаивающей аневризме аорты и гипертонических кризах.

Небивалол — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор пролонгированного действия без внутренней симпатомиметической активности. Назначается по 5 мг 1 раз в сутки.

3.1.4. β -Адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами

Для лечения больных с артериальной гипертензией целесообразно использовать β -адреноблокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами.

К β -адреноблокаторам с вазодилатирующими свойствами относятся:

- некардиоселективные (пиндолол, дилевалол, лабетолол, нипрандилол, проксодолол, картеолол);
- кардиоселективные (карведилол, придилол, целипролол, бевантолол).

Вазодилатация при лечении β -адреноблокаторами обусловлена тремя основными механизмами:

- выраженной внутренней симпатомиметической активностью преимущественно в отношении β -адренорецепторов сосудов (например, у пиндолола);
- блокадой α_1 и (или) α_2 -адренорецепторов сосудов (как у лабетолола и проксодолола);
- прямым сосудорасширяющим действием.

У большинства новых β -адреноблокаторов механизм сосудорасширяющего действия сложный. Например, вазодилатирующее действие лабетолола объясняется наличием внутренней симпатомиметической активности в отношении β_2 -адренорецепторов. В основе вазодилатирующего действия целипролола лежит наличие внутренней симпатомиметической активности в отношении β_2 -адренорецепторов, а также α_2 -адреноблокада и прямое сосудорасширяющее действие. Вазодилатирующие β -адреноблокаторы значительно реже оказывают отрицательное влияние на липидный обмен.

Карведилол (дилатренд) — вазодилатирующий кардиоселективный β_1 -адреноблокатор, назначается в суточной дозе 25-100 мг (в 1-2 приема).

Дилевалол — некардиоселективный вазодилатирующий β -адреноблокатор, назначается в суточной дозе 200-800 мг (в 1-2 приема). В связи с гепатотоксичностью применяется редко.

Картеолол (картрол) — некардиоселективный вазодилатирующий β -адреноблокатор. Выпускается в таблетках по 2,5 и 5 мг. Гипотензивное действие наступает быстро, максимум действия развивается через 1-3 ч после приема. Длительность действия — 24 ч. Лечение начинают с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки, при отсутствии гипотензивного эффекта дозу постепенно повышают до 20-40 мг в 1 прием утром.

Лабетолол (трандат, албетол, нормодин) — некардиоселективный вазодилатирующий β -адреноблокатор, одновременно блокирует α_1 -адренорецепторы, применяется в суточной дозе 200-1200 мг (в 2-4 приема). Обладает внутренней симпатомиметической активностью и почти не влияет на уровень липидов. Возможны побочные действия: ортостатическая гипотензия, парестезии, холестатическая желтуха, тремор, появление в крови антинуклеарных антител, иногда рефлекторная тахикардия.

Проксодолол — некардиоселективный вазодилатирующий β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, одновременно блокирует α_1 -адренорецепторы. Выпускается в таблетках по 10 и 40 мг и ампулах по 5 мл 1% раствора для внутривенного введения. Лечение начинают с дозы 10 мг 3 раза в день и

при отсутствии гипотензивного эффекта постепенно повышают до 40-80 мг 3 раза в день.

Бевантолол — кардиоселективный вазодилатирующий β_1 -адреноблокатор продленного действия без внутренней симпатомиметической активности. Выпускается в таблетках по 100 и 200 мг. Назначается по 100 мг 1 раз в сутки. При недостаточном гипотензивном эффекте можно повысить суточную дозу до 600 мг (в 1-2 приема).

В настоящее время синтезирован β -адреноблокатор нового поколения **целипролол** (селектол), который блокирует β_1 -адренорецепторы миокарда, но стимулирует β_2 -адренорецепторы. Выпускается в таблетках по 0.2 г. Препарат не вызывает бронхоспазма, **гиперлипидемии**, гипогликемии. Целипролол назначается в суточной дозе 200-500 мг (в 1-2 приема). Препарат обладает вазодилатирующими свойствами.

3.1.5. Побочные действия β -адреноблокаторов

- отрицательный **инотропный** эффект, что может способствовать развитию сердечной недостаточности или усугублять ее;
- отрицательный **хронотропный** эффект (развитие **брадикардии**);
- замедление атриовентрикулярной проводимости;
- подавление механизмов, противодействующих развитию гипогликемии при сахарном диабете;
- усиление бронхоспазма;
- способность провоцировать развитие синдрома Рейно, перемежающейся хромоты и гангрены;
- усиление стенокардии при внезапном прекращении приема **β -адреноблокаторов** больными, страдающими ИБС;
- повышение уровня **триглицеридов** и снижение содержания холестерина **липопротеинов** высокой плотности; это отрицательное действие значительно менее выражено у β -адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью и **вазодилатирующими** свойствами;
- **липофильные β -адреноблокаторы** проникают в ЦНС и могут вызвать сонливость и депрессию. Менее липофильные средства (**атенолол**, **надолол**) не подвергаются метаболизму в печени, выводятся в неизменном виде почками, практически не проникают в ЦНС и оказывают значительно менее выраженное влияние на нее;
- нарушение половой функции у мужчин;

- синдром отмены при быстром прекращении приема **β -адреноблокаторов**, что проявляется тахикардией, дрожью, потливостью, повышением АД, увеличением содержания в крови **трийодтиронина**. В основе синдрома отмены лежит повышение функциональной активности **β -адренорецепторов**, увеличение их количества, усиление высвобождения **норадреналина** из окончаний симпатических нервов после снятия блокады пресинаптических **β_2 -адренорецепторов**. При лечении **β -адреноблокаторами** с собственной **симпатомиметической** активностью синдром отмены менее закономерен, так как эти препараты могут уменьшать плотность **β -адренорецепторов**. Для профилактики синдрома отмены уменьшение дозы **β -адреноблокаторов** и их отмену следует производить постепенно.

Побочные действия, вызываемые **β -адреноблокаторами**, удаётся устранить или уменьшить, заменив препарат другим из этой группы. Противопоказания к назначению **β -адреноблокаторов** см. в гл. "Лечение стенокардии напряжения".

3.1.6. Показания для длительной монотерапии гипертонической болезни β -адреноблокаторами и факторы, влияющие на выбор препарата

1. Артериальная **гипертензия** с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка; **β -адреноблокаторы** вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка и тем самым снижают риск внезапной смерти.
2. Артериальная гипертензия у молодых больных, ведущих, как правило, активный образ жизни. У таких больных обычно выявляется повышение тонуса симпатической нервной системы, активности ренина плазмы. Объем циркулирующей крови при этом не изменен или **даже** уменьшен. **β -Адреноблокаторы** уменьшают симпатическую активность, тахикардию, нормализуют артериальное давление. Однако следует **учитывать**, что **β -адреноблокаторы** неблагоприятно влияют на **липопротеины** высокой плотности, могут вызывать нарушение половой функции и препятствуют занятиям спортом, так как снижают сердечный выброс.
3. Сочетание артериальной **гипертензии** со стенокардией напряжения. **β -Адреноблокаторы** оказывают **антиангинальный эффект** (см. гл. "Лечение стабильной стенокардии напряжения"). Как указывают Б. А. Сидоренко и Д. В. Преображенский (1994), по меньшей мере в трех из четырех контролируемых исследований отмечено снижение риска возникновения **ИБС** при длительном лечении **β -адреноблокаторами** больных с артериальной **гипертензией**. При этом неселектив-

ные β -адреноблокаторы (в частности, окспренолол и пропранолол) предпочтительнее назначать некурящим больным с артериальной гипертензией, тогда как у курильщиков, по-видимому, следует отдавать предпочтение селективным β_1 -адреноблокаторам (метопрололу или атенололу). У курильщиков более эффективны селективные β_1 -адреноблокаторы, потому что они не блокируют вазодилатирующее действие адреналина (уровни которого в 3-4 раза возрастают во время курения), опосредованное через β_2 -адренорецепторы сосудов. Несмотря на неблагоприятные сдвиги в липидном составе крови, β -адреноблокаторы могут считаться средствами первичной профилактики ишемической болезни сердца у больных с артериальной гипертензией.

4. Длительное лечение больных артериальной гипертензией, которые перенесли трансмуральный инфаркт миокарда. Согласно результатам контролируемых исследований, в этой ситуации следует применять β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, надолол, соталол, тимолол, атенолол, пиндолол) на протяжении не менее 1-3 лет независимо от наличия или отсутствия стенокардии.
5. Артериальная гипертензия в сочетании с аритмиями сердца, прежде всего суправентрикулярными, а также с синусовой тахикардией.

У больных артериальной гипертензией в сочетании с дислипидемией, особенно у лиц молодого возраста, предпочтение следует отдавать кардиоселективным β_1 -адреноблокаторам, а также препаратам с внутренней симпатомиметической активностью или вазодилатирующим действием.

При сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом не следует назначать некардиоселективные β -адреноблокаторы, которые за счет антагонизма в отношении β_2 -адренорецепторов способны нарушать обмен углеводов. Наименьшее влияние на обмен углеводов и секрецию инсулина оказывают селективные β_1 -адреноблокаторы (атенолол, ацебуталол, метопролол, талиндол) или β -адреноблокаторы с выраженной внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол).

У больных артериальной гипертензией и дисфункцией печени следует применять меньшие, чем в обычных условиях, дозы липофильных β -адреноблокаторов (пропранолола, метопролола) или назначать гидрофильные препараты (надолол, атенолол и др.), которые не подвергаются метаболизму в печени.

При сочетании артериальной гипертензии с нарушением функции почек наиболее подходящим препаратом является некардиоселективный β -адреноблокатор надолол, который не изменяет почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации или даже

увеличивает их, несмотря на уменьшение сердечного выброса и среднего АД. Остальные **некардиоселективные β -адреноблокаторы** снижают почечный кровоток в связи с тем, что уменьшают сердечный выброс. **Пропранолол** снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации на 10-20%. **Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы**, препараты с внутренней симпатомиметической активностью или **α -адреноблокирующим** эффектом в меньшей степени, чем **пропранолол**, ухудшают функцию почек.

3.2. Лечение диуретиками

Диуретики в течение многих лет применяются не только в качестве мочегонных средств, но и в целях снижения АД.

Диуретики имеют следующие *механизмы гипотензивного действия*:

- усиливают диурез, вызывают уменьшение содержания натрия и воды в сосудистом русле и во внеклеточных пространствах, снижая тем самым **ОЦК** и сердечный выброс;
- влияют на пассивный, а через повышение активности **Na, K-АТФ-азы** и на активный транспорт ионов натрия в гладкомышечных клетках артерий и вен;
- удаляют натрий из сосудистой стенки, снижают ее ригидность, отечность, чувствительность к сосудосуживающему действию **катехоламинов**, **ангиотензина II** и, следовательно, уменьшают сосудистый тонус;
- уменьшают содержание кальция в **гладкомышечных** клетках **артериол**;
- повышают активность **депрессорных** гуморальных систем: увеличивают синтез **простагландинов** в почках, повышают активность **калликреин-кининовой** системы.

Установлено, что диуретики не вызывают обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка. В многоцентровом исследовании "**Каптоприл** и качество жизни" (В. И. Метелица с соавт., 1994) показано, что **гипотиазид (гидрохлортиазид)** не оказывает влияния на качество жизни. Вместе с тем в 8 контролируемых клинических **исследованиях** показано, что прием диуретиков при артериальной **гипертензии** приводит к достоверному снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, диуретики не могут считаться идеальными гипотензивными средствами, тем более, что они вызывают ряд побочных действий (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения"). И все же диуретики достаточно широко применяются в лечении больных гипертонической болезнью и симптоматической артериальной гипертензией в связи со следующими обстоятельствами:

- лечение диуретиками экономически выгодно;
- при прекращении приема диуретиков, если и отмечается повышение АД, то постепенное; выраженной "рикошетной" артериальной гипертензии не наблюдается;
- при лечении многими гипотензивными средствами (**симпатолитиками, вазодилататорами** и др.) по мере снижения АД включаются механизмы, препятствующие их гипотензивному эффекту, в частности, задержка натрия и воды; в этом случае сочетание гипотензивных средств с диуретиками усиливает гипотензивный эффект.

Для лечения артериальной гипертензии применяются следующие группы диуретических препаратов:

- **тиазидные и тиазидоподобные;**
- петлевые;
- **калийсберегающие;**
- **урикозурические;**
- с вазодилатирующими свойствами.

3.2.1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Наиболее часто тиазидные диуретики применяются у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. При лечении этими препаратами в первые 2-3 дня развивается большой натрийурез, способствующий выведению из организма большого количества воды, что приводит к снижению ОЦК, уменьшению притока крови к сердцу и, следовательно, сердечного выброса. Через несколько дней натрия и вода перемещаются из **интерстиция** в сосудистое русло, что приводит к возвращению ОЦК к исходному уровню. Через 2 недели лечения диуретиками уменьшаются объемы **интерстициальной** и внутриклеточной жидкостей. Через 3-4 недели развивается сосудорасширяющий эффект за счет уменьшения концентрации натрия и кальция в **гладкомышечных** клетках сосудов. Максимальный гипотензивный эффект развивается через несколько недель после начала лечения. Тиазидные диуретики неэффективны, если скорость **клубочковой** фильтрации менее 25 мл/мин. В этих случаях следует применять более сильные петлевые диуретики.

В "Список жизненно важных средств" из препаратов **тиазидной** группы занесен лишь **гидрохлортиазид**.

Гидрохлортиазид (**гипотиазид, дигидрохлортиазид, эзидрекс**) — выпускается в таблетках по 25, 50 и 100 мг. Гипотензивное действие **гипотиазида** начинается через 2 ч, максимум действия — через 4 ч, продолжительность составляет 6-12 ч.

При высокой артериальной гипертензии лечение гидрохлортиазидом начинают с дозы 50-100 мг 1 раз в день утром или 50 мг в 2 приема в первую половину дня, при мягкой и умеренной гипертензии — с дозы 25 мг 1 раз утром. Поддерживающая доза при длительном приеме составляет 25-50 мг в 1 прием (иногда суточная доза составляет 50 мг в 2 приема). При прерывистой терапии мягкой, стабильной или лабильной артериальной гипертензии поддерживающая доза может составить 12.5-25 мг в 1 прием в утренние часы с частотой 1-3 раза в неделю.

На фоне приема гипотиазида и других тиазидных диуретиков необходимо придерживаться гипонатриевой и обогащенной калием диеты. При соблюдении такой диеты требуется применение меньших доз препаратов, следовательно, уменьшаются вероятность возникновения побочных эффектов и их выраженность. Ограничение соли в пище способствует также меньшей потере калия в связи с уменьшением секреции его в дистальных канальцах в обмен на натрий.

Согласно данным Г. А. Глезера (1991), при приеме тиазидных диуретиков, в том числе гипотиазида, систолическое АД снижается примерно на 10%, диастолическое — на 5%. При применении суточной дозы гипотиазида 12.5 мг наблюдается недостоверное снижение АД, при использовании суточной дозы гипотиазида 25 мг достоверно снижается систолическое, а при применении 50 мг — диастолическое АД. При однократном приеме препарата утром побочные эффекты развиваются реже.

Бендрофлуметазид (натуретин, апринокс, центил, уризид) — выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Начало диуретического действия отмечается через 1-2 ч, максимум гипотензивного эффекта — через 6-12 ч после приема. В качестве гипотензивного препарата назначается в суточной дозе 2.5-20 мг (в 1 или 2 приема).

Корзид — комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 5 мг бендрофлуметазида и 40 или 80 мг неселективного β -адреноблокатора надолола.

Бензтиазид (наклкс, эксна, акватаг) — выпускается в таблетках по 50 мг. Начало гипотензивного действия через 2 ч, максимум — через 4-6 ч после приема, длительность действия — 12-18 ч. Начальная доза — 25-50 мг 2 раза в первую половину дня. Поддерживающая доза индивидуальна, но не больше 200 мг в сутки.

Хлортиазид (диурил) — выпускается в таблетках по 0.25 г и 0.5 г. Гипотензивный эффект развивается через несколько дней после приема, диуретический — через 2 ч. Лечение начинают с дозы 250 мг в сутки (в 1 прием), при отсутствии гипотензивного эффекта дозу повышают до 500 мг в сутки в 1 прием или 1000 мг в сутки в 2 приема.

Циклотиазид (ангидрон) — выпускается в таблетках по 2 мг. Начало гипотензивного действия через 3-4 ч, максимум — через 7-12 ч после приема, длительность действия — 18-24 ч. Начальная

суточная доза — 2 мг в 1 прием, при недостаточном гипотензивном эффекте ее увеличивают до 6 мг в 2 приема.

Гидрофлуметиазид (салулон, гидренокс, диукардин) — выпускается в таблетках по 50 мг. Начало гипотензивного действия через 1-2 ч, максимум — через 3-4 ч после приема, длительность действия — 18-24 ч. Применяется в суточной дозе 50-100 мг в 1-2 приема, максимальная суточная доза 200 мг в 2 приема.

Метиклотиазид (эндулон) — выпускается в таблетках по 2.5 и 5 мг. Начало гипотензивного действия через 2 ч, максимум — через 4-6 ч после приема, длительность действия — 24 ч. Начальная суточная доза — 2.5-5 мг в 1 прием, при отсутствии гипотензивного эффекта ее увеличивают до 7.5 мг в 1-2 приема.

Политиазид (ренез) — выпускается в таблетках по 1, 2, 4 мг. Начало гипотензивного действия через 2 ч, максимум — через 6 ч после приема, длительность действия — 24-48 ч. Применяется в суточной дозе 2-4 мг в 1 прием.

Трихлорметиазид — выпускается в таблетках по 2 и 4 мг. Начало гипотензивного действия через 2 ч, максимум — через 6 ч после приема, длительность действия — около 24 ч. Применяется в суточной дозе 2-4 мг в 1 прием.

Циклометиазид (циклопентиазид, навидрекс, салимид) — выпускается в таблетках по 0.5 мг. Начало гипотензивного действия через 2-4 ч, максимум — через 3-6 ч после приема, длительность действия — 10-12 ч. Начальная суточная доза — 0.5 мг, при отсутствии гипотензивного эффекта ее увеличивают до 1 мг в сутки. При комбинации с другими гипотензивными средствами препарат применяют в дозе 0.5 мг 2-3 раза в неделю.

При лечении **тиазидными** мочегонными средствами могут развиваться следующие *побочные явления*:

- **гипокалиемия** (проявляется мышечной слабостью, парестезиями, иногда судорогами в мышцах, тошнотой, рвотой, экстрасистолией, уменьшением уровня калия в крови, снижением амплитуды зубца Т на ЭКГ преимущественно в левых грудных отведениях);
- **гипонатриемия** и **гипохлоремия** (основные проявления: тошнота, рвота, выраженная слабость, снижение уровня натрия и хлоридов в крови);
- **гипомагниемия** (основными клиническими признаками являются мышечная слабость, иногда мышечные подергивания, рвота);
- **гиперкальциемия** (развивается редко);
- **гиперурикемия**;
- **гипергликемия** (развитие ее находится в прямой зависимости от дозы **гипотиазида** и длительности его приема; прекращение лечения **гипотиазидом** может восстановить толерантность к

глюкозе, однако у части больных не полностью; добавление солей калия к лечению **гипотиазидом** может уменьшить выраженность гипергликемии или даже устранить ее. Установлено, что сочетание **гипотиазида** с ингибиторами **АПФ** оказывает благоприятное действие, предупреждающее снижение толерантности к углеводам);

- повышение уровня холестерина и **β -липопротеинов** в крови. В последние годы установлено, что **гидрохлортиазид** нарушает толерантность к углеводам и повышает содержание в крови холестерина и **триглицеридов** только на протяжении первых двух месяцев регулярного приема этих препаратов. В дальнейшем при продолжении лечения возможна нормализация этих показателей;
- потенцирование токсичности препаратов лития вследствие снижения клиренса лития почками.

В связи со сравнительно высокой частотой побочных явлений многие специалисты считают, что монотерапия гипотиазидом и другими **тиазидными** соединениями не всегда целесообразна.

Из **тиазидоподобных** диуретиков наиболее часто применяются следующие препараты.

Хлорталидон (гигротон, оксодолин) — выпускается в таблетках по 0.05 и 0.1 г. После приема внутрь мочегонный эффект начинается через 3 ч и длится до 2-3 суток. В отличие от гипотиазида **гипокалиемия** при лечении **хлорталидоном** наблюдается реже. Препарат применяется в суточной дозе 25-50 мг. В этой дозе снижает систолическое АД на 18 мм рт. ст. Отчетливое снижение АД наблюдается на 4-8-й неделе лечения. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу повышают до 100 мг в сутки в 1-2 приема.

Метопазон — применяется в суточной дозе 1-5 мг.

Хинетазон — применяется в суточной дозе 50-100 мг.

Клопамид (бринальдикс) — выпускается в таблетках по 0.02 г, в суточной дозе 20-60 мг способствует снижению систолического АД на 30 мм рт. ст., диастолического АД — на 10 мм рт. ст., наиболее выраженный гипотензивный эффект наступает через 1 месяц.

3.2.2. Петлевые диуретики

Петлевые диуретики оказывают действие преимущественно на уровне восходящего отдела петли **Генле**. Через этот сегмент нефрона **реабсорбируется** 20-30% всего профильтрованного натрия, поэтому, угнетая реабсорбцию **натрия**, они вызывают наиболее сильный диуретический эффект, зависящий от дозы. Одновременно тормозится реабсорбция калия, кальция и магния.

Известны следующие петлевые диуретики: **фуросемид** (лазикс), этакриновая кислота (эдекрин, **урегит**), **буметанид** (бумекс),

азосемид (лурет), торасемид, индакринон, музолимин, пиретанид (арликс).

Обычно петлевые диуретики применяются у больных артериальной гипертензией при резистентности к тиазидным диуретикам, для купирования гипертонических кризов, при тяжелой почечной недостаточности.

Наиболее часто из петлевых диуретиков применяются **фуросемид** и **этакриновая кислота**.

Фуросемид — выпускается в таблетках по 5, 20, 40 и 80 мг и растворах для инъекций по 10 мг в 1 мл (в ампулах по 2 мл).

При приеме внутрь действие **фуросемида** начинается через 20-40 мин, максимум действия наступает через 1-2 ч, продолжительность действия составляет 6-8 ч. При внутривенном введении фуросемида начало действия — через 5-30 мин, максимум действия — через 30 мин, длительность действия — 2-4 ч.

При приеме внутрь начальная доза фуросемида составляет 40 мг 2 раза в день, однако у многих больных начальная доза может быть 20 мг. При необходимости суточную дозу постепенно повышают, но максимальная суточная доза должна быть не более 360 Мг (в 2 приема). При гипертонических кризах, сопровождающихся отеком легких, а также при острой почечной недостаточности начальная доза составляет 100-200 мг внутривенно. При стабильном течении гипертонической болезни для внутривенного введения используют дозу 40-80 мг.

Фуросемид является препаратом выбора в лечении больных с нарушенной функцией почек (**клубочковая** фильтрация менее 25 мл/мин).

Этакриновая кислота (урегит) — выпускается в таблетках по 0.05 г и ампулах по 10 мл (содержание вещества в ампуле — 0.05 г). Параметры действия такие же, как у фуросемида. Суточная доза препарата колеблется от 25 до 200 мг (в 1-2 приема, обычно в первой половине дня) в зависимости от выраженности артериальной гипертензии. В настоящее время этакриновая кислота для лечения артериальной гипертензии применяется редко.

Торсемид(демадекс, тораземид) — выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг, капсулах по 100 мг и ампулах по 2 и 5 мл с содержанием 10 мг препарата в 1 мл. Назначается по 2.5-5 мг 1 раз в сутки. Одинаково эффективен при приеме внутрь и введении в вену. Обладает продленным действием. Наиболее активно снижает систолическое АД. Начало гипотензивного действия — через 1 ч, максимум — через 1-2 ч после приема, длительность — около 24 ч. В суточной дозе 2.5 мг, которая является не диуретической, а лишь гипотензивной, не вызывает **гипокалиемии**, **гипомагниемии**, **гипергликемии**, **гиперхолестеринемии**. Препарат наиболее показан при изолированной систолической гипертензии у лиц пожилого возраста.

Наиболее частыми побочными действиями петлевых диуретиков являются: гиповолемия, **гипокалиемия**, **гиперурикемия**; **высо-**

кие дозы могут оказать **ототоксическое** действие, особенно у больных с почечной недостаточностью. Петлевые диуретики могут также оказать неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен.

3.2.3. **Калийсберегающие диуретики**

Калийсберегающие диуретики обладают слабым мочегонным действием, но они уменьшают выделение калия с мочой в связи с уменьшением его секреции в просвет канальцев. Этим препаратам присущ также гипотензивный эффект. Наиболее часто применяются следующие **калийсберегающие** средства:

- **спиронолактон** (верошпирон, альдактон);
- **триамтерен** (птерофен);
- **амилорид**.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) — выпускается в таблетках по 25, 50 и 100 мг, является специфическим антагонистом **альдостерона**, конкурентно связывается с рецепторами **альдостерона** в цитоплазме, тормозит влияние последнего в **дистальном** отделе почечных канальцев, что приводит к **уменьшению** реабсорбции натрия и уменьшению секреции калия и водородных ионов в просвет канальцев. Такой эффект альдостерона приводит к задержке в организме ионов калия, усилению **натрийуреза** и диуреза.

Спиронолактон обладает также гипотензивным действием, механизм которого заключается в следующем:

- уменьшение ОЦК в связи с диуретическим действием;
- уменьшение реактивности сердечно-сосудистой системы в ответ на воздействие **норадреналина** и ангиотензина II;
- непосредственное **вазодилатирующее** действие (расширение и увеличение емкости венозных и артериальных стволов) (Schohn, 1993), которое осуществляется путем воздействия на трансмембранный транспорт электролитов (особенно ионов натрия и кальция) через мембраны **гладкомышечных** клеток сосудов.

Спиронолактон **метаболизируется** в печени с образованием **канренона** и **канреоната**. Именно **канренон**, являясь активным антагонистом альдостерона, оказывает диуретическое действие.

Известно, что первым проявлением гипертонической **кардиопатии** является **диастолическая** дисфункция (И. К. Щхвацабая, А. П. Юренев, 1988; Cohn, 1990). Изолированное нарушение диастолической функции становится причиной сердечной недостаточности в 40% случаев при артериальной **гипертензии** (Klug, 1993). Диастолическая дисфункция может быть следствием нарушения

активного изометрического расслабления и растяжимости желудочка. Уменьшение растяжимости левого желудочка обусловлено развитием реактивного **миокардиального фиброза** (накопление **коллагеновых** волокон в **интерстиции** миокарда), не связанного с некрозом миокардиоцитов. Эти факторы определяют диастолическую дисфункцию и патологическую гипертрофию миокарда (Weber, 1989).

Установлено, что чрезмерное развитие фиброза зависит от гормональных факторов. Степень фиброза определяется действием таких гормонов, как **ангиотензин II** и **альдостерон**. В миокарде существуют рецепторы к **ангиотензину II** и **альдостерону** (специфические **минералокортикоидные** рецепторы) (Klug, 1993). Ангиотензин II является фактором роста для миокардиоцитов и, таким образом, принимает участие в развитии гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии. В последние годы доказано существование самостоятельной системы **ренин-ангиотензин-II** в миокарде (Dzau, 1988).

Установлено, что в развитии гипертрофии миокарда и его фиброза принимает участие система **ренин-ангиотензин II** сердца и альдостерон. По данным Duprez (1993), имеется высокая корреляция между уровнем **альдостерона** плазмы и массой миокарда левого желудочка.

В настоящее время в экспериментальных условиях показано, что применение спиронолактона предотвращает развитие фиброза миокарда при приобретенной артериальной гипертензии (Weber, 1991, 1993). Вероятно, это обусловлено тем, что **спиронолактон** взаимодействует с кальциевыми каналами, блокирует поступление кальция в клетку, что в свою очередь повышает активность **коллагеназы**, уменьшающей явления фиброза (Mironneau, 1990).

Таким образом, применение спиронолактона при гипертонической болезни оправдано тем, что он обладает гипотензивным действием, уменьшает явления фиброза в миокарде и задерживает калий в организме, предотвращая **гипокалиемию** при лечении диуретиками.

При использовании спиронолактона в качестве **антигипертензивного средства** В. И. Метелица (1995) рекомендует начать лечение с суточной дозы 50-100 мг (в 1 или 2 приема) в течение по крайней мере 2 недель, затем с интервалом 2 недели суточную дозу постепенно увеличивают до 200 мг. Максимальная суточная доза составляет 400 мг. Однако превышение суточной дозы 150-200 мг не приводит к дополнительному гипотензивному эффекту.

Спиронолактон не вызывает гипергликемии, **гиперурикемии** и не оказывает отрицательного влияния на **липидный обмен** (не повышает содержания в крови холестерина и **триглицеридов**), поэтому его можно назначать тем больным, у которых тиазидные диуретики вызывают эти побочные явления.

К *побочным явлениям* спиронолактона относятся:

- желудочно-кишечные расстройства;
- сонливость;
- гинекомастия;
- импотенция;
- аменорея;
- **онкогенный** эффект (признается не всеми).

Противопоказания для назначения спиронолактона:

- почечная недостаточность;
- повышенный уровень креатинина или азота мочевины в крови;
- анурия;
- **гиперкалиемия**;
- прием препаратов калия или **калийсберегающих** средств;
- лактация.

Канреонат калия (сольдактон) — конкурентный антагонист **альдостерона**, оказывающий при внутривенном введении быстрое мочегонное действие в сочетании с **калийсберегающим** эффектом. Потенцирует действие других гипотензивных средств. Применяется редко из-за выраженного **антиандрогенного** эффекта.

Триамтерен(птерофен) — выпускается в капсулах по 50 и 100 мг, а также в виде фиксированных комбинированных лекарств следующего состава:

- таблетки **триампур композитум** (25 мг **триамтерена** и 12.5 мг **гидрохлортиазида**);
- капсулы **д-азид** (50 мг **триамтерена** и 25 мг **гидрохлортиазида**);
- таблетки **максид** (75 мг **триамтерена** и 50 мг **гидрохлортиазида**).

Триамтерен оказывает прямое блокирующее влияние на **реабсорбцию натрия в дистальных** канальцах и секрецию калия, независимое от альдостерона.

Гипотензивный эффект триамтерена слабый, но **калийзадерживающее** действие его значительно. Как правило, препарат назначают в комбинации с **гидрохлортиазидом** (см. выше) или с **фуросемидом** (отношение **фуросемида** к **триамтерену** составляет 0.8:1). С гипотензивной целью наиболее часто применяют триампур композитум по **1-2 таблетки** на прием **1-2** раза в день.

В качестве **калийсберегающего** средства Триамтерен назначают в суточной дозе 25-100 мг, в дальнейшем суточную дозу можно повысить до **150 мг** (в 2 приема).

Противопоказания к назначению **триамтерена**:

- **гиперкалиемия**;
- анурия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- одновременный прием препаратов калия или **калийсберегающих средств**.

Амилорид — выпускается в таблетках по 2.5 и 5 мг. По механизму действия сходен с **триамтереном**, назначается внутрь по 5-10 мг 1 раз в день. Действие препарата начинается быстро (в пределах 2-4 ч), но максимум действия проявляется в течение нескольких суток. Амилорид можно применять при печеночной недостаточности и нормальной функции почек, так как он выделяется с мочой в неизмененном виде.

Модуретик (амитрид) — комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 5 мг **амилорида** и 50 мг **гидрохлортиазида**. Назначается по 1-2 таблетки 1 раз в сутки.

3.2.4. Урикозурические диуретики

Урикозурические диуретики — новый класс препаратов, производных **этакриновой кислоты**. Сюда относятся **индакринон** (суточная доза колеблется от 40 до 200 мг), **тикринафен** (тиениловая кислота, суточная доза составляет 30-480 мг). Препараты, наряду с экскрецией натрия, хлора, калия, кальция, магния, увеличивают экскрецию **уратов**. Индакринон проявляет свое действие на уровне петли **Генле**, **тикринофен** — в проксимальном и **дистальном** отделах **нефрона**. Урикозурические диуретики применяются при сочетании артериальной **гипертензии** с подагрой.

3.2.5. Диуретики с вазодилатирующими свойствами

Индапамида гемигидрат (арифон) — выпускается в таблетках по 1.25 и 2.5 мг, является сульфаниламидным диуретиком, специально созданным для лечения артериальной гипертензии.

Механизм гипотензивного действия **индапамида**:

- уменьшение гиперреактивности сосудов в ответ на действие **норадреналина**, уменьшение сопротивления **артериол** и периферического кровеносного русла в целом;
- снижение сократительной способности гладких мышечных волокон сосудов, что **связано** с изменением **трансмембранозного** переноса ионов (в основном ионов кальция);
- стимуляция синтеза **простагландинов** (в основном PgE₂), оказывающих сосудорасширяющее и гипотензивное действие.

Препарат быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте: максимальная концентрация в плазме достигается че-

рез 1-2 ч после приема внутрь. Время полураспада — 18 ч. распределяется по всему организму, 60% препарата выводится почками. Максимальный гипотензивный эффект наблюдается при приеме 2.5 мг в день, при этом диуретический эффект не выражен. Прием более высоких доз не усиливает гипотензивный эффект, но увеличивает диурез

Индапамид не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмены, может вызвать развитие гипокалиемии и незначительно повысить содержание в крови мочевой кислоты.

Рекомендуется применять препарат в дозе 2.5 мг 1 раз в день при любой степени тяжести гипертонической болезни, через 1-2 месяца можно повысить дозу до 5 мг в сутки. Противопоказан при печеночной и почечной недостаточности

Гипотензивный эффект **индапамида** усиливается при комбинации с **β-адреноблокаторами**, ингибиторами АПФ, **метилдофой**.

В последние годы сообщается о препарате **арилекс** — калийсберегающем диуретике с мощным **вазодилатирующим** действием.

3.2.6. Показания к преимущественному использованию диуретиков в качестве гипотензивных средств

Как было указано **выше**, диуретики не уменьшают выраженность гипертрофии миокарда, не улучшают существенно качество жизни, неблагоприятно влияют на **липидный** и углеводный обмен. В связи с этим диуретики чаще всего применяют в качестве второго препарата в комбинациях с другими гипотензивными средствами.

Основными показаниями к назначению диуретиков при артериальной **гипертензии** являются:

- **объемзависимый гипорениновый** вариант гипертонической болезни, который часто встречается у женщин в **пред-** и **климактерическом** периодах. Он характеризуется клиническими симптомами задержки жидкости (склонностью к отекам, повышением АД вслед за приемом избыточного количества воды и соли, периодической **олигурией**, головными болями в затылочной области), низким содержанием ренина в крови;
- высокая стабильная артериальная **гипертензия**, поскольку при ней отмечается задержка натрия и воды, не обусловленная **кардиальной** недостаточностью (В. А. Люсос с соавт., 1985); длительное применение диуретиков приводит к **вазодилатирующему** эффекту;
- сочетание артериальной гипертензии с застойной сердечной недостаточностью, **обструктивными** заболеваниями бронхов (в этой ситуации противопоказаны **β-адреноблокаторы**), заболеваниями периферических артерий;
- сочетание артериальной гипертензии с почечной недостаточностью (кроме **калийсберегающих** диуретиков).

3.2.7. Тактика применения диуретиков при артериальной гипертензии

Диуретики для лечения артериальной гипертензии можно применять по одной из схем:

а) *прерывистый прием* — диуретики применяются по 2-4 дня подряд с последующим перерывом на 2-3 дня или принимаются 2 раза в неделю;

б) *непрерывный прием* — обычно принимаются малые дозы **гидрохлортиазида** 25-50 мг в сутки ежедневно в комбинации с 50 мг **спиронолактона**; можно применять **триампур композитум** по 1-2 таблетки в день.

Непрерывный прием мочегонных средств показан для лечения стабильной и **натрий-объемзависимой** гипертензии. Разумеется, при непрерывном приеме диуретиков необходимо контролировать состояние электролитного обмена, вовремя диагностировать **гипокалиемию**, **гипонатриемию** и корректировать эти нарушения (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения").

При неадекватном применении диуретиков (неправильное определение показаний для назначения, завышение принимаемых доз или частоты приема) АД может стабилизироваться на высоких цифрах и лечение окажется неэффективным. Механизм данного феномена следующий: чрезмерное выделение натрия и воды, критическое уменьшение объема **интерстициальной жидкости**, чрезмерное уменьшение притока крови к сердцу вследствие избыточной **венодилатации** приводят к активации **прессорных систем** — увеличению активности **симпатоадреналовой** и **ренин-ангиотензин-альдостероновой систем**, повышению продукции ренина.

О неадекватном действии диуретиков можно судить на основании клинических признаков: преимущественного снижения систолического при стабильном диастолическом АД, появления жажды и желания употреблять соленую пищу (симптомы дегидратации). При активации симпатoadреналовой системы появляются тахикардия, потливость. Чрезмерная **дилатация вен** при длительном лечении проявляется ортостатическими реакциями.

Для преодоления возникающей в этих случаях рефрактерности к лечению рекомендуются следующие мероприятия:

- при дегидратации необходимо уменьшить дозу диуретиков;
- при активации симпатoadреналовой системы — добавить **р-адреноблокаторы**;
- при **гипокалиемии** — назначить калиевую диету и соли калия;
- при **венозной вазодилатации** — назначить препараты спорыньи, **гипотиазид** заменить **бринальдиксом**, который не снижает, а увеличивает венозный тонус.

При увеличении срока лечения чувствительность к гипотиазиду **возрастает**, поэтому со временем дозу его следует постепенно уменьшать.

Быстрая отмена диуретиков после их длительного приема может привести к значительной задержке жидкости, поэтому отменять диуретики или снижать их дозу надо постепенно.

3.3. Лечение антагонистами кальция

Антагонисты кальция имеют следующие механизмы действия:

- блокируют медленные кальциевые каналы и поступление кальция в **гладкомышечные** клетки, благодаря чему расслабляются артерии, **артериолы**, уменьшается общее периферическое сопротивление и проявляется гипотензивное действие;
- увеличивают почечный кровоток, не изменяя при этом или увеличивая **клубочковую** фильтрацию (если она менее 80 мл/мин); в основе **нефропротекторного** действия лежит способность антагонистов кальция расширять преимущественно приносящие (афферентные) артериолы почечных клубочков;
- уменьшают **реабсорбцию** натрия в почечных канальцах, что приводит к повышению экскреции натрия (**натрийуретическое** действие) без существенной потери калия и **гипокалиемии**;
- уменьшают агрегацию тромбоцитов благодаря снижению продукции **тромбоксана** и увеличению продукции **простациклина**, который снижает агрегацию тромбоцитов и расширяет сосуды;
- уменьшают степень гипертрофии миокарда левого желудочка, что снижает опасность развития фатальных аритмий сердца;
- **верапамил** и **дилтиазем** оказывают противоаритмическое действие и являются препаратами выбора для купирования пароксизмальной **суправентрикулярной** тахикардии, а также для лечения **суправентрикулярных** экстрасистол, возникающих у больных с артериальной гипертензией;
- обладают **ангиопротекторным, антиатерогенным** действием, препятствуют отложению холестерина и кальция в стенку сосуда (табл. 11).

Антагонисты кальция не изменяют **липидного** профиля плазмы, толерантности к углеводам, не повышают содержания в крови мочевой кислоты, не нарушают половой функции у мужчин, не ухудшают бронхальную проводимость, не снижают физическую работоспособность, так как не усугубляют мышечную слабость.

В начале лечения антагонистами кальция снижение АД вызывает рефлекторное увеличение активности симпатической нервной системы, что проявляется повышением ЧСС, сердечного индекса,

Табл. 11. Механизм *антиатеросклеротического* действия антагонистов кальция

Субстрат	Процесс	Эффект
Гладкомышечные клетки	Миграция и пролиферация	Блокада
Фактор роста	Высвобождение и митогенная активность	Угнетение
	Накопление липидов в интиме	Подавление
	Агрегация тромбоцитов	Угнетение
	Активность холестерил-эфирной гидролазы	Повышение
	Пероксидация липидов	Снижение
Эндотелий	Индукция повреждения холестерином	Остановка
Рецепторы к липопротеинам низкой плотности	Увеличение экспрессии гена	Модуляция
	Метаболизм липидов, потребление кальция	Снижение

концентрации **норадреналина**. У лиц пожилого возраста активация симпатической нервной системы менее выражена при лечении антагонистами кальция по сравнению с больными молодого возраста. Возможно, это связано с меньшей чувствительностью барорецепторов у лиц пожилого возраста.

Нифедипин, верапамил, дилтиазем метаболизируются в печени и в значительной степени связываются с белками плазмы. У больных циррозом печени выведение **верапамила** замедляется, поэтому в такой ситуации необходимо уменьшение дозы и увеличение интервалов между приемами.

В зависимости от химической структуры антагонисты кальция подразделяют на три группы:

- производные **фенилалкиламина** (верапамил, анипамил, **галлопамил**);
- производные бензотиазепина (дилтиазем, **клентиазем**);
- производные **дигидропиридина** (нифедипин, **исрадипин**, нимодипин, нисолдипин, **нитрендипин**, ридипин, фелодипин).

Подробно о механизме действия и группах антагонистов кальция см. в гл. "Лечение стенокардии напряжения".

Различают антагонисты кальция первого и второго поколений.

3.3.1. Антагонисты кальция первого поколения

Основными антагонистами кальция первого поколения являются:

- дигидропиридиновое производное **нифедипин**;
- фенилалкиламиновое производное **верапамил**;
- бензотиазепиновое производное **дилтиазем**.

Все эти препараты включены в "Список жизненно важных лекарственных средств".

Нифедипин

Нифедипин выпускается в виде следующих лекарственных форм:

- обычные лекарственные формы: **адалат**, **коринфар**, **кордафен**, **прокардия**, нифедипин в таблетках по 10 мг; в желатиновых капсулах по 10 и 20 мг; продолжительность действия этих форм — 4-7 ч;
- пролонгированные лекарственные формы — **адалат ретард**, **адалат SR**, **прокардия XL**, нифедипин **GITS**, нифедипин **CC** в таблетках и капсулах по 20, 30, 60 и 90 мг. Длительность гипотензивного действия этих форм — 24 ч. Нифедипин **CC** — двухслойный препарат, состоящий из ядра с медленным высвобождением и наружного слоя с быстрым высвобождением нифедипина, имеет 2 пика концентрации: основной — между 2.5 и 5 часами и второй — между 6 и 12 часами после приема препарата.

Нифедипин является самым сильным антагонистом кальция короткого действия, обладает выраженным **антиангинальным** и гипотензивным эффектом.

Для купирования гипертонического криза капсулы или таблетки короткого действия, предварительно разжеванные, принимают под язык. Гипотензивный эффект наступает через 1-5 мин, максимум действия — через 20-30 мин, продолжительность действия — 2-4 ч.

При приеме внутрь гипотензивный эффект наступает через 0.5-1 ч (капсулы по 10 мг) или через 1 ч (таблетки по 20 мг), пик действия — через 2 ч, продолжительность действия — 4-7 ч.

Монотерапия нифедипином в течение 8 месяцев эффективна у 41% больных с мягкой артериальной **гипертензией** (В. В. Метелица, 1996). При этом систолическое АД снижается на 16.7%, диастолическое — на 17.1%, ЧСС возрастает на 4%. Согласно данным В. М. Горбунова (1995), в течение 2-6 недель приема нифедипина отмечается достоверное снижение гипотензивного эффекта, что указывает на возможность развития толерантности к гипотензивному действию препарата.

В настоящее время применение **нифедипина** при артериальной гипертензии и ИБС подвергаются глубокому критическому анализу.

Современная концепция применения антагонистов кальция в кардиологии отражена в решении Ученого Совета НИИ кардиологии КНЦ РАМН (1996). В нем сообщается, что имеются данные о неблагоприятном влиянии на прогноз короткодействующих форм антагониста кальция нифедипина при длительном его применении у больных гипертонической болезнью в дозах более 40 мг в сутки. Нет данных о неблагоприятном влиянии на прогноз пролонгированных форм нифедипина, а также **дигидропиридиновых** производных второго поколения. Указывается, что короткодействующая форма нифедипина может использоваться для купирования гипертонических кризов, а также для лечения артериальной гипертензии в дозах, не превышающих 40 мг в сутки как временная терапия, если нет других способов эффективного контроля за АД. При отсутствии специальных противопоказаний следует рассмотреть возможность применения нифедипина в комбинации с **β-адреноблокаторами**.

Для регулярного лечения артериальной гипертензии применяют нифедипин пролонгированного действия — таблетки и капсулы медленного высвобождения и таблетки очень пролонгированного высвобождения, их назначают по 20–30 мг 1 раз в день; с интервалом 7–14 дней дозу можно постепенно увеличить до 60–90 мг 1 раз в день; лекарственные формы пролонгированного действия необходимо проглатывать целиком, без разжевывания; максимально допустимая суточная доза составляет 120 мг.

Формы нифедипина с замедленным высвобождением (пролонгированного действия), в частности, прокардия XL, оказывают более выраженный гипотензивный эффект, чем нифедипин короткого действия: на высоте действия АД снижается на 66%, в конце действия — на 44%. Препараты нифедипина пролонгированного действия значительно реже вызывают ишемию миокарда по сравнению с препаратами короткого действия.

Наиболее существенными *побочными явлениями* нифедипина являются:

- головная боль;
- покраснение лица;
- пастозность на лодыжках и голенях;
- тахикардия;
- учащение приступов стенокардии или безболевого ишемии миокарда ("синдром обкрадывания") — см. гл. "Лечение стенокардии напряжения";
- снижение сократительной способности миокарда.

Основные *противопоказания* к лечению **нифедипином**: стеноз устья аорты, гипертрофическая **кардиомиопатия**, снижение сократительной способности миокарда, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда.

Верапамил

Верапамил выпускается в виде следующих лекарственных форм:

- обычные лекарственные формы: верапамил, изоптин, финоптин в таблетках, драже и капсулах по 40 и 80 мг;
- продленные формы: таблетки по 120 и 240 мг, капсулы по 180 мг;
- ампулы по 2 мл 0.25% раствора (5 мг вещества в ампуле).

Для лечения артериальной **гипертензии** препарат применяется следующим образом:

а) в обычных лекарственных формах — начальная доза составляет 80 мг 3 раза в день; у пожилых больных, а также у лиц с малой массой тела, с **брадикардией** — 40 мг 3 раза в день. В течение первых 3 месяцев эффект **верапамила** может нарастать. Максимальная суточная доза при артериальной гипертензии — 360-480 мг;

б) продленные формы верапамила — начальная доза составляет 120-180 мг 1 раз в день, затем через неделю можно увеличить дозу до 240 мг 1 раз в день; далее при необходимости можно повысить дозу до 180 мг 2 раза в день (утром и вечером) или по 240 мг утром и 120 мг вечером через каждые 12 ч.

Основными *побочными действиями* верапамила являются:

- развитие **брадикардии** и замедление **атриовентрикулярной** проводимости;
- снижение сократительной способности миокарда;
- запоры.

Верапамил способствует развитию **гликозидной** интоксикации, так как он снижает клиренс сердечных гликозидов. Поэтому при лечении **верапамил**ом дозы сердечных гликозидов снижают на 50% и проводят мониторинг его концентрации в сыворотке крови. Клиренс верапамила снижается под влиянием **циметидина**.

Основные *противопоказания* к лечению верапамил:ом:

- **атриовентрикулярная** блокада II-III степеней;
- выраженная **брадикардия**;
- синдром слабости синусового узла;
- мерцательная аритмия у больных с дополнительными путями проведения;

- сердечная недостаточность.

Дилтиазем

Дилтиазем выпускается в следующих лекарственных формах:

- обычные лекарственные формы: **дилтиазем**, **дилзем**, **кардизем**, **кардил** в таблетках по 30, 60, 90 и 120 мг;
- пролонгированные лекарственные формы в капсулах по 60, 90 и 120 мг с медленным высвобождением лекарства; в специальных капсулах замедленного высвобождения: дилтиазем CD по 180, 240 и 300 мг, дилтиазем SR по 60, 90, 120 и 300 мг, дилтиазем XR по 180 и 240 мг;
- ампулы для внутривенного введения (по 5 мг лекарственного вещества в 1 мл).

Для лечения артериальной гипертензии дилтиазем применяется следующим образом:

а) обычные лекарственные формы (таблетки капсулы) — начинают с дозы 30 мг 3 раза в день, затем суточную дозу постепенно увеличивают до 360 мг (в 3 приема);

б) лекарственные формы длительного действия (замедленного высвобождения) — начинают с суточной дозы 120 мг (в 2 приема), затем суточную дозу можно увеличить до 360 мг (в 2 приема);

в) очень пролонгированные формы — начинают с дозы 180 мг 1 раз в сутки, затем суточную дозу можно постепенно увеличить до 360 мг (при однократном приеме).

Дилтиазем в отличие от нифедипина при длительном приеме не вызывает рефлекторной тахикардии.

Дилтиазему присущи те же побочные эффекты, что и верапамилу, но его отрицательное хроно- и **инотропное** действие выражено в меньшей степени.

3.3.2. Антагонисты кальция второго поколения

К антагонистам кальция второго поколения относятся новые формы **дигидропиридина** (амлодипин, **исрадипин**, **никардипин**, **нимодипин**, **нисолдипин**, **нитрендипин**, **фелодипин**), производные **фенилалкиламинов** (**анипамил**, **галлопамил**), производные бензотиазепинов (**клентиазем**).

Наиболее широкое распространение получили антагонисты кальция второго поколения — производные дигидропиридина. От нифедипина новые производные дигидропиридина отличаются более продолжительным действием (амлодипин, нитрендипин), меньшим отрицательным **инотропным** действием (никардипин, нисолдипин) или большей избирательностью к мозговым артериям (нимодипин, **нимотоп**)

Никардипин (карден) — по сравнению с нифедипином более избирательно действует на коронарные и периферические артерии.

Препарат обладает очень слабым отрицательным **инотропным** и **хронотропным** действием и незначительно замедляет **внутрижелудочковую** проводимость. Гипотензивное действие никардипина аналогично гипотензивному действию других антагонистов кальция.

Никардипин выпускается в капсулах продленного действия по 30, 45 и 60 мг и назначается вначале по 30 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем доза постепенно повышается до 60 мг 2 раза в сутки. Существуют также формы никардипина короткого действия (драже, капсулы) по 20 мг и 30 мг. Они применяются в суточной дозе 60-120 мг в 3 приема

Нитрендипин — выпускается в таблетках по 10 и 20 мг, назначается по 10-20 мг 1 раз в день, способствует обратному развитию изменений в **резистивных** сосудах.

Нисолдипин — применяется внутрь по 5-20 мг 1-2 раза в сутки.

Исрадипин (ломир) — выпускается в капсулах по 2.5 мг. Препарат обладает более продолжительным действием, чем нифедипин, может применяться 2 раза в сутки, реже вызывает побочные явления. Биоусвояемость **исрадипина** повышена у больных в возрасте старше 65 лет, в начальной стадии хронической почечной недостаточности. В этих случаях **исрадипин** назначается в меньших дозах.

Начальная доза препарата при лечении артериальной гипертензии составляет 2.5 мг 2 раза в день. При отсутствии гипотензивного эффекта через каждые 2-4 недели разовая доза повышается на 5 мг и суточная доза может достигать 20 мг в 2 приема.

Дародипин — назначается по 50 мг 2 раза в день, устойчиво снижает систолическое и диастолическое АД без увеличения ЧСС.

Амлодипин (норваск) — выпускается в таблетках по 2.5, 5 и 10 мг. Препарат обладает длительным гипотензивным и антиангинальным действием, назначается 1 раз в день вначале в дозе 5 мг, при необходимости через 7-14 дней можно повысить дозу до 10 мг.

Фелодипин (плендил) — выпускается в таблетках продленного действия по 5 и 10 мг. После приема препарата внутрь гипотензивный эффект начинается через 2-5 часов и продолжается около 24 часов. При лечении артериальной **гипертензии** вначале принимают 5 мг 1 раз в день, затем при необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Максимальная доза — 20 мг 1 раз в день.

Логимакс — комбинированный препарат, состоящий из препарата **дигидропиридина** продленного действия фелодипина и β -блокатора метопролола. Существует два варианта таблеток логимакса: 5 мг фелодипина + 50 мг метопролола и 10 мг фелодипина + 100 мг метопролола. Препарат применяется 1 раз в сутки.

Лацидипин (мотенс) — выпускается в таблетках продленного действия по 4 мг. Гипотензивное действие продолжается в течение 24 часов. Начальная доза составляет 4 мг 1 раз в день, при отсут-

ствии эффекта дозу можно постепенно увеличивать через каждые 3-4 недели до 6 мг. Пожилым больным рекомендуется суточная доза 2-4 мг.

Препараты антагонистов **кальция** второго поколения — производные **дигидропиридина** — наиболее эффективны в раннее утреннее время (после пробуждения больного). Остальные антагонисты **кальция** второго поколения пока не получили широкого распространения в лечении артериальной гипертензии.

Таким образом, антагонисты кальция являются эффективными гипотензивными и **антиангинальными** средствами, которые приводят к обратному развитию гипертрофии левого желудочка, улучшению качества **жизни**, оказывают **нефропротекторное** действие, не вызывают существенных метаболических нарушений и половых дисфункций.

3.3.3. Показания к преимущественному назначению антагонистов кальция при артериальной гипертензии

- » сочетание гипертонической болезни со стенокардией напряжения и вазоспастической стенокардией;
- артериальная гипертензия у лиц, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q (в этом случае наиболее предпочтительны **верапамил** и **дилтиазем**);
- сочетание гипертонической болезни и цереброваскулярной недостаточности (в этом случае более предпочтителен **нимотоп**);
- сочетание артериальной гипертензии с выраженной дислипидемией;
- сочетание артериальной гипертензии с хроническими **обструктивными** заболеваниями бронхов;
- артериальная гипертензия у больных с диабетической нефропатией;
- наличие хронической почечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией;
- сочетание артериальной гипертензии с нарушениями ритма сердца (в этой ситуации используются **финоптин**, **изоптин**, **верапамил**, **дилтиазем**, но не производные дигидропиридина); эти препараты являются препаратами выбора для купирования **пароксизмальной суправентрикулярной** тахикардии; они также используются для замедления желудочкового ритма у больных с мерцанием или трепетанием предсердий и для лечения суправентрикулярной **экстрасистолии**.

3.4. Лечение ингибиторами АПФ

Ингибиторы АПФ имеют следующие механизмы гипотензивного действия:

- торможение превращения циркулирующего ангиотензина I в мощный **вазоконстриктор** ангиотензин II;
- уменьшение секреции **альдостерона**, что способствует натрийурезу;
- специфическая **вазодилатация** почечных сосудов, способствующая **натрийурезу**;
- уменьшение **инактивации** вазодилататора **брадикинина**;
- торможение **ренин-ангиотензиновой** системы в тканях и сосудистой стенке;
- увеличение образования **депрессорных простагландинов** благодаря прямой стимуляции **фосфолипазы** мембраны клеток;
- торможение **инактивации** предсердного **натрийуретического фактора**, увеличение выделения в кровь этого гормона, оказывающего мощное вазодилатирующее и натрийуретическое действие;
- стимуляция выхода из **эндотелиальных** клеток азота оксида (**эндотелиального** расслабляющего фактора), вызывающего **вазодилатацию** и снижение артериального давления;
- торможение активности вазоконстрикторной **симпатoadrenal**овой системы;
- подавление гипертрофии гладкой мускулатуры артерий, гиперплазии и пролиферации **гладкомышечных клеток**, что снижает периферическое сопротивление и, следовательно, АД;
- снижение продукции антидиуретического гормона (вазопрессина).

Помимо гипотензивного действия, ингибиторы АПФ оказывают также следующие положительные эффекты:

- уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка;
- значительно улучшают качество жизни;
- обладают **кардиопротекторным** действием (уменьшают вероятность развития повторного инфаркта и риск внезапной смерти, увеличивают коронарный кровоток, устраняют дисбаланс между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой);
- уменьшают возбудимость миокарда, тахикардию и частоту экстрасистол, что обусловлено повышением содержания в крови калия и магния, уменьшением гипертрофии и гипоксии миокарда;

- благоприятно влияют на углеводный обмен, повышают усвоение глюкозы клетками в связи с тем, что увеличение содержания **брадикинина** под влиянием ингибиторов АПФ повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы;
- проявляют **калийсберегающий** эффект;
- повышают содержание в крови **липопротеинов** высокой плотности.

Ингибиторы АПФ обладают также **антиишемическим** действием (W. Remme, Bartels, 1995) (табл. 12).

Ингибиторы АПФ подразделяются на группы в зависимости от особенностей химического строения:

1. содержащие **SH-группу** (капотен, алтиоприл, метиоприл, алацеприл, зофеноприл);
2. содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл, беназеприл, периндоприл, спираприл, трандолаприл, цилазаприл);
3. содержащие фосфонильную группу (фозиноприл);
4. содержащие **гидроксамовую** группу (индраприл);

Различают также ингибиторы АПФ прямого действия (каптоприл, лизиноприл) и пролекарства, т. е. фармакологически активные только после метаболических превращений в печени (остальные ингибиторы АПФ).

Некоторые авторы предлагают подразделять ингибиторы АПФ следующим образом:

1. препараты первого поколения (капотен, каптоприл, тензиомин, каприл), средней продолжительности действия;
2. препараты второго поколения (остальные ингибиторы АПФ), пролонгированного действия.

Для лечения артериальной гипертензии наиболее часто применяют следующие ингибиторы АПФ.

Каптоприл (капотен, тензиомин) — выпускается в таблетках по 12,5, 25, 50 и 100 мг, а также в виде фиксированных комплексных препаратов **капозид-25** (каптоприл и гидрохлортиазид по 25 мг) и **капозид-50** (каптоприл и гидрохлортиазид по 50 мг). Каптоприл быстро и хорошо всасывается (75%), концентрация в крови достигает максимума уже через 1 ч после приема препарата. Каптоприл метаболизируется в печени, образуя **дисульфидный** и **цистеиндисульфидный димеры**. Продолжительность гипотензивного действия — около 4-6 ч.

Табл. 12. Механизмы **антиишемического** действия ингибиторов АПФ

Длительность приема	Механизмы антиишемического действия ингибиторов АПФ
Короткий	1. Уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие снижения пред- и посленагрузки 2. Увеличение соотношения величины коронарного кровотока к снабжению миокарда кислородом вследствие: • снижения уровня циркулирующего или местного ангиотензина II; • потенцирования релаксации сосудов, вызванной брадикинином; • влияния на синтез простагландинов; • индукции образования азота оксида в эндотелии; • снижения секреции эндотелина; • снижения симпатической активности.
Длительный	1. Структурные изменения вследствие: • регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка; • уменьшения ремоделирования левого желудочка; • снижения объемов левого желудочка. 2. Структурные изменения в сосудах вследствие: • ослабления прогрессирования атеросклероза, • уменьшения стимулирующего рост эффекта ангиотензина II; • уменьшения ремоделирования гладкомышечных клеток сосудистой стенки; • уменьшения пролиферации интимы; • улучшения функции эндотелия.
Короткий и длительный	1. Уменьшение ишемии, вызванной повышенной нейрогуморальной активностью. 2. Ослабление вазоконстрикторных реакций, вызываемых повышением нейрогуморальной активности.

Лечение артериальной гипертензии **капотеном** начинают с дозы 12,5-25 мг 2-3 раза в день, в последующем при отсутствии гипотензивного эффекта постепенно повышают дозу до 50 мг 2-3 раза в день. Гипотензивное действие каптоприла начинается через 60-90 мин после приема препарата и длится 12 ч. При необходимости суточную дозу каптоприла можно повысить до 200-300 мг.

Эналаприл (энап, ренитек, **вазотек**, ксанеф) — выпускается в таблетках по 2,5, 5, 10 и 20 мг и ампулах для внутривенного введения (1,25 мг в 1 мл). Препарат является "**пролекарством**", в печени превращается в активный метаболит **эналаприлат**, который,

собственно, и является ингибитором АПФ. **Эналаприл** — длительно действующий препарат. Начальная доза — 5 мг внутрь 1 раз в сутки. При необходимости можно постепенно повышать дозу до 20-40 мг/сутки в 1-2 приема. Поддерживающая доза — 10 мг в сутки. Максимальный гипотензивный эффект отмечается через 4-6 ч после приема, длительность действия — около суток. Выделяется **эналаприл** преимущественно через почки, при этом 70% выводимого с мочой препарата является активным метаболитом. Препарат обладает ренопротекторным действием даже при значительной почечной недостаточности.

Вазеретик (энап Х) — комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 10 мг эналаприла и 25 мг гидрохлортиазида. Применяется по 1-2 таблетки 1 раз в сутки.

Спиронаприл (ренпресс, сандоприл) — выпускается в таблетках по 12.5 мг. Является дитиокетоновым производным эналаприла, которое в организме гидролизуется в фармакологически активное соединение. Гипотензивный эффект начинается через 1 ч после приема и длится около 24 ч. Назначают по 12.5-50 мг 1 раз в сутки.

Лизиноприл (привинил, синоприл, корик) — лизиновый аналог эналаприла, препарат длительного действия. Выпускается в таблетках по 5, 10, 20 и 40 мг. Биодоступность **лизиноприла** составляет 25%. В организме он не метаболизируется и не связывается с белками, выводится почками в неизменном виде, при нарушении функции почек может накапливаться в организме. Гипотензивный эффект **лизиноприла** отмечается через 1 ч после приема, достигает максимума через 6 ч и сохраняется в течение 24 ч.

Препарат назначается по 5-10 мг 1 раз в день, в случае недостаточного гипотензивного эффекта доза постепенно увеличивается до 20-40 мг. При монотерапии **лизиноприлом** систолическое АД снижается на 11-15%, диастолическое — на 13-17%.

Выпускается также комбинированный препарат **ацеркомп**, содержащий 20.8 мг лизиноприла и 12.5 мг гидрохлортиазида. Препарат применяют по 1-2 таблетке 1 раз в сутки.

Цилазаприл (инхибейс) — пролонгированный ингибитор АПФ. По силе и продолжительности действия превосходит **каптоприл** и **эналаприл**. В организме **цилазаприл** превращается в активный метаболит **цилазаприлат**, который ингибирует АПФ. Обычно препарат назначается в дозе 2.5-5 мг 1 раз в день, причем в первые 2 дня по 2.5 мг. Далее доза подбирается индивидуально в зависимости от изменения АД. Если при суточной дозе 5 мг оно снижается недостаточно, то для усиления гипотензивного эффекта можно рекомендовать прием малых доз диуретиков (не калийсберегающих). Полный терапевтический эффект развивается обычно через 2-4 недели от начала лечения. **Цилазаприл** выпускается в таблетках по 0.5, 1, 2.5 и 5 мг.

Выпускается также комбинированный препарат **динорм-плюс** — 1 таблетка содержит 5 мг **цилазаприла** и 12.5 мг **гидрохлортиазида**. Применяется по 1/2-2 таблетки 1 раз в сутки.

Рамиприл (тритаце) — выпускается в капсулах по 1.25, 2.5, 5 и 10 мг, является препаратом продленного действия. В печени **рамиприл** превращается в активный метаболит **рамиприлат**, который ингибирует АПФ и снижает АД. Максимальная концентрация **рамиприлата** в плазме крови достигается через 2-4 ч после приема. Выводится препарат в виде метаболитов почками (около 60%) и через желудочно-кишечный тракт (около 40%). Приблизительно 2% **рамиприла** выводится в неизмененном виде.

После приема **рамиприла** АД снижается через 1-2 ч, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 3-6 ч и сохраняется около 24 ч. Начинается лечение с приема 2.5 мг **рамиприла** 1 раз в день. При недостаточном гипотензивном эффекте суточная доза препарата может быть повышена до 20 мг. При нарушении функции почек и снижении **клубочковой** фильтрации ниже 40 мл/мин доза препарата должна быть уменьшена.

Беназеприл (лотензин) — выпускается в таблетках по 5, 10, 20 и 40 мг. В печени происходит **дизестерификация** препарата, который превращается в активный метаболит **беназеприлат**. Максимальная концентрация **беназеприлата** создается в плазме через 2-4 ч после приема. После приема 10 мг препарата и более отмечается блокада 80-90% активности АПФ в крови продолжительностью до 24 ч. Снижение АД у больных отмечается через 1 ч, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 2-4 ч после приема, гипотензивное действие сохраняется на протяжении суток.

Стабильный гипотензивный эффект при ежедневном приеме препарата 1 раз в день развивается через 10-14 суток. В отличие от других ингибиторов АПФ препарат обладает небольшим **калий-**сберегающим эффектом. Прием больными поваренной соли не уменьшает гипотензивный эффект препарата.

Беназеприл назначается по 10-20 мг 1-2 раза в день.

Периндоприл (престариум, **коверсил**) — длительно действующий ингибитор АПФ. Максимальный гипотензивный эффект проявляется через 4-6 ч и сохраняется около суток. Выпускается **периндоприл** в таблетках по 2 и 4 мг, назначается по 2-4 мг 1 раз в день, при отсутствии гипотензивного эффекта — 8 мг в сутки.

Фозиноприл — превращается в печени в фармакологически активный метаболит **фозиноприлат**, выводится в равной степени печенью и почками. Назначается в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки, при отсутствии или недостаточности гипотензивного эффекта доза постепенно повышается до 40 мг в сутки. При почечной недостаточности нет необходимости корректировать дозу препарата, так как **гепатобилиарное** выведение компенсирует снижение почечного клиренса.

Квинаприл (**аккуприл**, **аккупро**) — выпускается в таблетках по 5, 10, 20 и 40 мг. Начало гипотензивного действия — 1 ч, макси-

мум действия — 2-4 ч после приема, продолжительность действия — 12-24 ч. Больным с мягкой и умеренной гипертензией препарат назначают вначале по 10 мг 1 раз в сутки, затем суточную дозу можно увеличивать каждые 2 недели до 80 мг (в 2 приема).

Трандолаприл (гоптен, одрик) — выпускается в капсулах по 0,5, 1 и 2 мг. Начало гипотензивного действия — 1 ч, продолжительность действия — более 24 ч. Больным с мягкой и умеренной гипертензией препарат назначают вначале по 1 мг 1 раз в день, затем, при отсутствии эффекта, суточную дозу увеличивают через 2-4 недели до 2 мг или присоединяют **тиазидовый** диуретик или антагонист кальция.

Ингибиторы АПФ обладают следующими *побочными действиями*:

- при длительном лечении возможно угнетение кроветворения (лейкопения, анемия, **тромбоцитопения**); при лечении препаратами, не **содержащими SH-группу**, **нейтропения** не наблюдается;
- вызывают аллергические реакции — зуд, покраснение кожи, крапивницу, фотосенсибилизацию;
- со стороны органов пищеварения иногда наблюдаются извращение вкуса, тошнота, рвота, неприятные ощущения в **эпигастральной** области, понос или запор, возможны появления **афтозных** высыпаний на слизистой оболочке полости рта, **нарушение** функции печени;
- у некоторых больных могут появляться тяжелое хриплое дыхание, дисфония, сухой кашель; установлено, что кашель при лечении ингибиторами АПФ чаще появляется у женщин и некурящих больных; вероятно, дисфония и кашель обусловлены преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы или увеличением синтеза PgE2 под влиянием **брадикинина**. Кашель не уменьшается под действием **противокашлевых** средств, но может уменьшаться при назначении НПВС (**индометацина** и др.);
- возможно парадоксальное повышение АД у больных с односторонним резким стенозом или окклюзией почечной артерии вследствие значительного снижения кровяного давления на уровне клубочков здоровой почки (**вазодилатирующий** эффект препаратов на уровне как эфферентных, так и афферентных **артериол** клубочков).

Противопоказания к лечению ингибиторами АПФ:

- индивидуальная гиперчувствительность, в том числе при наличии в анамнезе указаний на ангионевротические отеки;

- выраженный аортальный стеноз (опасность снижения перфузии коронарных артерий с развитием ишемии миокарда);
- артериальная гипотензия;
- беременность (токсичность, развитие гипотензии у плода), лактация (препараты попадают в грудное молоко и вызывают артериальную гипотензию у новорожденных);
- стеноз почечной артерии

3.4.1. Показания к преимущественному назначению ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии

Ингибиторы АПФ могут применяться на любой стадии артериальной гипертензии как в виде монотерапии, так и в сочетании с антагонистами кальция или диуретиками (при неэффективности монотерапии), так как они значительно улучшают качество жизни, уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшают прогноз жизни, обладают **кардиопротекторным** действием.

Показания к преимущественному назначению ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии:

- сочетание артериальной гипертензии с застойной недостаточностью кровообращения;
- сочетание артериальной гипертензии с ИБС, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда (**кардиопротекторное** действие);
- артериальная гипертензия при диабетической нефропатии (**нефропротекторное** действие);
- сочетание артериальной гипертензии с хроническими **обструктивными** заболеваниями бронхов;
- сочетание артериальной гипертензии с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом (ингибиторы АПФ улучшают углеводный обмен);
- развитие неблагоприятных сдвигов в показателях **липидного** обмена и повышение уровня мочевой кислоты в крови при лечении артериальной гипертензии диуретиками и **β-адреноблокаторами**;
- выраженная **гиперлипидемия** у больных с артериальной гипертензией;
- сочетание артериальной гипертензии с **облитерирующими** заболеваниями периферических артерий.

3.5. Антагонисты рецепторов ангиотензина II

В настоящее время доказано существование ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в тканях, в том числе в ЦНС, сосудах, надпочечниках, сердце, почках, репродуктивных органах. Из изолированных тканей выделены все компоненты РАС, а именно ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ангиотензин II (АТ II) и рецепторы ангиотензина. Локальная тканевая РАС играет большую роль в развитии гипертрофии миокарда и мышечного слоя артерий при артериальной гипертензии.

Установлено (Н. Urata с соавт., 1990, 1994), что в сердце человека только 10% АТ II образуется с участием АПФ, а остальное количество — под влиянием фермента **химазы**. В связи с этим при лечении артериальной гипертензии ингибиторами АПФ не в полной мере блокируется образование АТ II в сердце.

Поэтому большое значение имеет применение препаратов, блокирующих рецепторы АТ II и непосредственно **влияющих** на биологическое действие АТ II. Идентифицированы два основных типа рецепторов ангиотензина II: **АТ₁** и **АТ₂**.

Препарат **лозартан** (козаар) является непептидным антагонистом рецепторов АТ II (подтипа **АТ₁**) и блокирует следующие эффекты АТ II, имеющие отношение к патогенезу артериальной гипертензии:

- повышение АД;
- высвобождение **альдостерона**;
- высвобождение ренина (отрицательная обратная связь);
- высвобождение вазопрессина;
- усиление жажды;
- высвобождение катехоламинов;
- развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Гипотензивная активность лозартана сопоставима с таковой у других гипотензивных препаратов, в том числе и ингибиторов АПФ. Преимуществами лозартана являются его хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, свойственных ингибиторам АПФ. Показания к применению препарата такие же, как и для ингибиторов АПФ. Выпускается в капсулах по 50 и 100 мг. Лозартан применяется в дозе 50-100 мг 1 раз в сутки.

Препараты, блокирующие рецепторы ангиотензина II, еще только получают клиническое распространение.

В настоящее время изучаются механизмы действия и эффективность применения при артериальной гипертензии **ингибиторов ренина эналкирена** и ES-8891.

3.6. Прямые вазодилататоры

Прямые вазодилататоры вызывают непосредственную релаксацию сосудов, в первую очередь артериальных.

Гидралазин (апрессин) — выпускается в таблетках по 10, 25, 50 и 100 мг, а также в ампулах по 20 мг/мл для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат является периферическим вазодилататором, уменьшает сопротивление артериол, вызывает снижение АД, нагрузки на миокард, увеличивает сердечный выброс. Гидралазин оказывает спазмолитическое действие на миофибриллы артериол. Спазмолитический эффект, возможно, связан с наличием в молекуле гидралазина гидразиновой группы, способной задерживать инактивацию эндотелиального расслабляющего фактора (азота оксида), и ингибированием входа ионов кальция в гладкомышечные клетки. Препарат также тормозит фосфорилирование цепи белка миозина (20 K myosin P-light chain protein), что способствует расслаблению сосуда. Препарат увеличивает почечный кровоток.

При снижении АД вследствие дилатации гидралазин одновременно через барорефлексы вызывает активацию симпатической нервной системы, увеличение высвобождения норадреналина, гистамина, повышение активности ренина плазмы.

Гидралазину присущи слабые антиагрегационные свойства, так как он тормозит синтез тромбоксана.

Препарат не способен вызывать регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, при длительном его применении развивается толерантность к его гипотензивному действию.

Гипотензивное действие гидралазина при приеме внутрь начинается через 45 мин, после внутривенного введения — через 10-20 мин, максимум действия отмечается через 1 ч при приеме внутрь и через 15-30 мин при внутривенном введении, продолжительность действия составляет 2-6 ч. При внутримышечном введении препарата начало действия наблюдается через 20-30 мин.

Гидралазин назначается вначале по 10 мг 2-4 раза в день, в дальнейшем при недостаточном гипотензивном эффекте суточная доза постепенно повышается до 300 мг в 3-4 приема. Гипотензивный эффект гидралазина сохраняется недолго после отмены препарата (всего 2-3 дня) вследствие того, что при лечении им наблюдаются задержка натрия и воды и активация симпатической нервной системы. Поэтому обычно лечение гидралазином проводят в комбинации с β -адреноблокаторами или диуретиками, доза гидралазина при такой комбинированной терапии составляет 10-25 мг 2 раза в день.

При лечении гидралазином возможны следующие побочные эффекты:

- головная боль;
- тошнота;

- тахикардия (вследствие активации симпатической нервной системы); при сочетании с β -адреноблокаторами тахикардия менее выражена;
- задержка натрия и воды;
- **волчаночноподобный синдром** — развивается у 10% больных, принимающих **гидралазин**, особенно при назначении больших доз препарата, а также у больных с нарушением функции почек и сердечной недостаточностью и у больных с медленным ацелированием в печени. Волчаночноподобный синдром проявляется эритемой в виде "бабочки" на лице, лимфаденопатией, полиартралгией, повышением температуры тела, лейкопенией, анемией, появлением в крови **антинуклеарных** антител и **волчаночных** клеток. При развитии волчаночноподобного синдрома лечение **гидралазином** следует прекратить.

Пожилые больные более чувствительны к действию **гидралазина**, поэтому дозы препарата у них должны быть меньше.

При нарушении функции печени и почек возможна аккумуляция **гидралазина**, поэтому интервалы между приемами должны быть увеличены.

Лечение **гидралазином** эффективно при мягкой и умеренной артериальной гипертензии.

В "Список жизненно важных лекарственных средств" включены **гидралазин** (апрессин) и комбинированный препарат, содержащий **гидралазин**, **трирезид К** (резерпин 0.1 мг + **гидралазин** 10 мг + **гидрохлортиазид** 10 мг + калия хлорид 350 мг).

Дигидралазин (непрессол) — препарат, близкий по структуре и действию к апрессину. Выпускается в таблетках по 25 мг и входит в состав комбинированного препарата **адельфан** (**дигидралазин** 10 мг + резерпин 0.1 мг). **Дигидралазин** назначается внутрь по 1-2 таблетки 2-3 раза в день, **адельфан** — по 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

Адельфан-эзидрекс — комбинированный препарат, состоящий из **адельфана** и 10 мг **гидрохлортиазида**, назначается по 1-4 таблетки в сутки.

3.7. α -Адреноблокаторы

α_1 -Адреноблокаторы блокируют α_1 -адренорецепторы (постсинаптические) на уровне периферических артериол, что снижает периферическое сопротивление и вызывает гипотензивный эффект.

Для лечения артериальной гипертензии используются высокоселективные постсинаптические α_1 -адреноблокаторы — **празозин** и препараты II поколения **доксазозин**, **теразозин**, **эбрантил** (**урапидил**).

Постсинаптические α_1 -адреноблокаторы не вызывают обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка, обладают **антиатерогенным** действием (снижают содержание в крови холестерина, **триглицеридов**, **атерогенных липопротеинов** и увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности). Так как эти препараты не действуют на пресинаптические **α_2 -адренорецепторы**, они не вызывают рефлекторной тахикардии. Эти средства почти не задерживают натрий и воду в организме, не повышают содержания в крови мочевой кислоты, не оказывают отрицательного влияния на углеводный обмен.

В "Список жизненно важных лекарственных средств" из группы **постсинаптических α_1 -адреноблокаторов** включен празозин.

3.7.1. Празозин

Празозин (минипресс, **адверзутен**, **пратсиол**) выпускается в капсулах по 1, 2 и 5 мг и в таблетках по 1 и 5 мг. Лечение празозином начинают с дозы 0.5-1 мг перед сном, предварительно за несколько дней отменив диуретики. После первого приема препарата больной должен обязательно находиться в горизонтальном положении в связи с опасностью развития **ортостатической гипотензии** ("эффект первой дозы"). В дальнейшем празозин назначают по 1 мг 2-3 раза в день, а при недостаточном гипотензивном эффекте суточную дозу постепенно увеличивают с интервалом 3-5 дней до 6-15 мг (в 2-3 приема). Максимальная суточная доза препарата — 20 мг. Если суточная доза 15 мг неэффективна, целесообразно добавить **тиазидные** диуретики и только затем, при отсутствии гипотензивного эффекта, далее увеличить дозу.

Начало гипотензивного эффекта отмечается через 2 ч после приема празозина, максимум действия — через 2-4 ч, продолжительность действия — до 10 ч. Более 90% препарата выделяется **гепатобилиарной** системой. При печеночной недостаточности дозу празозина необходимо уменьшить. Празозин увеличивает почечный кровоток и поэтому может применяться у больных с нарушенной функцией почек.

Празозин может вызывать следующие *побочные действия*:

- задержку натрия и воды при длительном лечении;
- потливость;
- **сухость во рту**;
- головокружение;
- **ортостатическую гипотензию** вплоть до обморока при приеме первой дозы;
- сердцебиение (редко).

Согласно данным В. И. Метелицы (1996), монотерапия празозином дает гипотензивный эффект в первые 2-3 дня, затем на 4-5-й день развивается ранняя толерантность к препарату, что требует увеличения дозы. Достаточно стабильный гипотензивный эффект отмечается у 50% больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией через 1 месяц с увеличением эффективности через 6 месяцев до 75%. Однако к 12-му месяцу монотерапии эффект празозина снижается до 53.6%, т.е. развивается толерантность к препарату. В этом случае следует комбинировать празозин с гидрхлортиазидом.

Нецелесообразно сочетать лечение празозином с лечением клофелином, так как действие последнего ослабевает.

3.7.2. Постсинаптические α_1 -адреноблокаторы второго поколения

Постсинаптические α_1 -адреноблокаторы второго поколения обладают продленным действием, лучше переносятся, для них менее характерен феномен первой дозы (ортостатический обморок), у них более выражены такие положительные свойства, как антиатерогенный эффект, улучшение метаболизма глюкозы, они также уменьшают гипертрофию предстательной железы.

Теразозин (хитрин) — выпускается в таблетках по 1, 2, 5 и 10 мг. Начальная доза составляет 1 мг в сутки. В последующем, при отсутствии эффекта, можно повысить дозу до 5-20 мг 1 раз в сутки.

Доксазозин (кардура) — применяется в суточной дозе от 1 до 16 мг (в 1 прием). Препарат метаболизируется в печени, поэтому при печеночной недостаточности дозу следует снизить. Только 1% лекарственного вещества выделяется с мочой в неизмененном виде, поэтому доксазозин можно назначать больным с почечной недостаточностью.

Эбранил (урапидил) — обладает двумя механизмами действия:

- а) блокирует Постсинаптические рецепторы;
- б) стимулирует серотониновые рецепторы подтипа 1А продолговатого мозга, что снижает активность симпатической нервной системы, усиливает гипотензивный эффект и предупреждает появление тахикардии.

АД снижается постепенно, максимальный гипотензивный эффект наступает к началу второй недели лечения.

Препарат выпускается в капсулах продленного действия по 30, 60 и 90 мг и ампулах для внутривенного введения по 25 и 50 мг.

Лечение начинают с дозы 30 мг 2 раза в день. В дальнейшем можно постепенно повышать суточную дозу до 180 мг в 2 приема. Препарат можно комбинировать с β -адреноблокаторами, салуретиками, антагонистами кальция.

3.8. α_2 -Агонисты центрального действия

α_2 -Агонисты центрального действия стимулируют α_2 -адренорецепторы в вазомоторном центре продолговатого мозга, что приводит к торможению симпатической **импульсации** из головного мозга и снижению артериального давления. Стимуляторы **α_2 -адренорецепторов** центрального действия вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка.

Клонидин (клофелин, катапресан, гемитон) — выпускается в таблетках по 0.075, 0.1, 0.15, 0.2 и 0.3 мг и в ампулах по 1 мл 0.01% раствора для парентерального **введения**, а также в виде специальных, медленно высвобождающихся **трансдермальных** лекарственных форм (пластырь **катапрес TTS** с содержанием **клонидина** 2.5, 5 и 7 мг).

Клонидин — **липофильное** лекарственное вещество, хорошо проникающее через **гематоэнцефалический барьер**. Клонидин связывается с **постсинаптическими α_2 -адренорецепторами** в вазомоторном центре продолговатого мозга и **гипоталамусе**, стимулируя эти рецепторы, что вызывает уменьшение периферического сосудистого тонуса. Наряду с этим **клонидин** уменьшает высвобождение **норадреналина** и повышает тонус блуждающего нерва. Это приводит к уменьшению сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, что способствует снижению АД. При длительном применении клонидина снижается секреция ренина.

При приеме таблеток клонидина внутрь начало гипотензивного эффекта отмечается через 30-60 мин, максимум действия — через 2-4 ч, продолжительность действия составляет 6-12 ч.

При внутривенном введении клонидина гипотензивный эффект проявляется через 3-5 мин, максимум действия — через 15-20 мин, продолжительность действия составляет 4-8 ч.

При внутримышечном введении клонидина начало гипотензивного эффекта отмечается через 30-60 мин, его продолжительность составляет 2-5 ч.

При **сублингвальном** приеме препарата эффект проявляется через 15-30 мин, продолжительность гипотензивного действия составляет 6 ч.

При **пероральном** лечении **клонидином** артериальной гипертензии первоначальная доза составляет 0.075-0.1 мг 2 раза в день, затем каждые 2-4 дня суточную дозу увеличивают на 0.075-0.1 мг и доводят до 0.3-0.45 мг (в 2-3 приема). После достижения гипотензивного эффекта дозу можно постепенно понижать до поддерживающей, которая обычно составляет 0.15-0.2 мг в сутки.

При тяжелой артериальной **гипертензии** в **ургентных** случаях В. И. Метелица (1995) рекомендует начинать лечение с дозы 0.15-0.2 мг, затем через каждый час принимать по 0.075-0.1 мг до достижения гипотензивного эффекта, однако в течение суток можно принимать не более 0.8 мг клонидина. В дальнейшем следует переходить на поддерживающие дозы.

У пожилых больных доза **клонидина** должна быть уменьшена из-за возрастного снижения функции почек. Обычно назначают 0.075 мг препарата 3 раза в день.

Для потенцирования гипотензивного эффекта **клонидин** можно комбинировать с диуретиками. При длительном лечении клонидин способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка (Weinberger, 1987).

Парентерально клонидин вводят внутривенно медленно (в течение 3-5 мин) для купирования гипертонического криза по 0.5-1 мл 0.01% раствора (после предварительного разведения в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида). Во избежание **ортостатической гипотензии** после внутривенного введения препарата больной должен находиться в постели в течение 2 ч.

В виде монотерапии клонидин эффективен у 50-60% больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

При использовании клонидина возможны *побочные эффекты*:

- выраженная сухость во рту в связи с угнетением секреции слюнных желез (одновременный прием витамина С уменьшает сухость во рту);
- сонливость, вялость, иногда депрессия;
- у мужчин среднего возраста возможно снижение половой функции;
- задержка натрия и воды вследствие повышения их реабсорбции в почках (повышение объема внеклеточной жидкости приводит к развитию толерантности к препарату и снижению гипотензивного эффекта; для уменьшения этого побочного эффекта рекомендуется сочетание приема клонидина с **салуретиками**);
- запоры при длительном применении;
- нарушение толерантности к углеводам, развитие утренней гипергликемии при длительном лечении **клонидином**;
- значительное повышение АД (вплоть до гипертонического криза) при резкой отмене клонидина, что обусловлено увеличением выделения **норадреналина** из нервных окончаний и снижением ингибирования пресинаптических **α_2 -адренорецепторов**. В связи с этим рекомендуются медленное снижение дозы препарата и постепенная его отмена;
- при внутривенном введении клонидина наблюдается кратковременная фаза повышения АД, продолжающаяся не более 5 мин, за счет стимуляции периферических **α -адренорецепторов**; при **пероральном** приеме этой фазы нет;
- угнетение секреции желудочного сока;

- одновременный прием с **клонидином** алкоголя приводит к резкому падению АД, утрате сознания и последующей амнезии;
- возможно снижение клубочковой фильтрации.

Противопоказания к лечению клонидином:

- лечение антидепрессантами (возможны антагонистические взаимоотношения, что препятствует гипотензивному эффекту **клонидина**);
- профессии, требующие быстрой физической и психической реакции;
- заторможенное состояние больных.

Существует мнение, что лекарственные формы клонидина для наружного применения, которые достаточно сменять 1 раз в неделю, удобнее **таблетированных** препаратов и позволяют снизить частоту и выраженность побочных эффектов. Гипотензивное действие достигает максимума через 48-72 ч после наложения пластыря.

Гуанфацин (эстулик) — препарат по химической структуре и механизму действия близок к **клонидину**. Выпускается в таблетках по 0,5, 1 и 2 мг, обладает продленным действием и принимается 1 раз в день. Гипотензивный эффект сохраняется в течение 3-4 дней после отмены препарата. Через 3-6 дней лечения могут развиваться толерантность к **препарату**, снижение гипотензивного эффекта.

Начинают лечение с суточной дозы 1 мг 1 раз перед сном (учитывая вызываемую препаратом сонливость и возможность резкого снижения АД). При недостаточной эффективности суточную дозу постепенно увеличивают до 2 мг (в 1 прием), в редких случаях — до 3 мг, прибавляя не более 0,5-1 мг не чаще 1 раза в неделю.

Препарат можно комбинировать с **салуретиками**, **вазодилаторами**.

Побочные действия те же, что и у клонидина. Но в отличие от клонидина мало влияет на задержку натрия и воды, понижает активность ренина плазмы, не оказывая влияния на скорость клубочковой фильтрации даже у пациентов с почечной недостаточностью.

Гуанабенз — является, как и **клонидин**, стимулятором центральных α_2 -адренергических рецепторов, но в то же время он обладает и периферическим **адреноблокирующим** действием. Кроме того, препарат снижает концентрацию холестерина в сыворотке крови на 10-14%. В отличие от других центральных α_2 -адрено-стимуляторов не вызывает при длительном приеме задержки натрия.

Гуанабенз назначается внутрь в дозе 4-16 мг 2 раза в сутки. В виде монотерапии эффективен у 66% больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

При лечении этим препаратом возможны такие побочные явления, как сонливость, сухость во рту, слабость, развитие синдрома отмены после резкого прекращения приема **гуанабенза**. Головокружение и **ортостатическая гипотензия** наблюдаются редко.

Метилдофа (допегит, альдомет) — выпускается в таблетках по 0.25 г. Механизм действия аналогичен механизму действия **клонидина**. В начале лечения доза составляет 0.25 г 2-3 раза в день. В последующем суточная доза может быть увеличена до 1 г (в 2-3 приема), максимальная суточная доза составляет 2 г. Максимальный гипотензивный эффект наступает через 4-6 ч после приема препарата. Метилдофа не ухудшает почечный кровоток, не снижает скорость клубочковой фильтрации. Около 20-60% лекарства выводится с мочой в неизмененном виде, поэтому, если клубочковая фильтрация менее 40 мл/мин, **метилдофа** принимается 1-2 раза в сутки.

Побочные действия метилдофы:

- задержка натрия и воды при длительном приеме препарата, увеличение объема циркулирующей крови, снижение гипотензивного эффекта; учитывая это, целесообразно сочетать **метилдофу** с **салуретиками**;
- вялость, сонливость, однако в меньшей степени, чем при лечении **клонидином**;
- значительные дозы **метилдофы** могут вызвать депрессию, ночные страхи, кошмарные сновидения;
- возможно развитие паркинсонизма;
- нарушение менструального цикла;
- снижение половой функции у мужчин;
- повышение секреции пролактина, появление **галактореи**;
- набухание слизистой оболочки носа;
- **дискинезия** кишечника;
- нарушение функции печени (развитие синдрома **холестаза**) при лечении большими дозами метилдофы;
- редко развиваются гемолитическая анемия и другие аутоиммунные нарушения в виде **артралгий**, **миалгий**, кожных сыпей с появлением в крови ревматоидного фактора, **волчаночных клеток**, **эозинофилии**;
- при резком прекращении лечения **метилдофой** возможно развитие синдрома отмены с резким повышением АД.

Противопоказания к лечению метилдофой:

- гепатиты и циррозы печени;
- склонность к депрессии;
- паркинсонизм;
- подозрение на **феохромоцитому**;
- значительное нарушение кровообращения;
- беременность.

В последние годы высказано предположение, что побочные эффекты центральных α_2 -агонистов связаны с воздействием на α_2 -адренорецепторы. Поэтому сейчас изучаются принципиально новые препараты (**моксонидин** и **рилменидин**), которые действуют на недавно открытые I_1 -имидазолиновые рецепторы в ЦНС и мало влияют на α_2 -адренорецепторы (Emsberger с соавт., 1992). Эти препараты обладают выраженной гипотензивной активностью и реже вызывают побочные эффекты, свойственные **клонидину**.

Моксонидин (цинт) — новый препарат, обладающий следующими механизмами гипотензивного действия:

- снижает тонус симпатической нервной системы;
- снижает уровень катехоламинов в крови;
- угнетает активность **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы.

Снижение тонуса симпатической нервной системы обусловлено избирательной стимуляцией центральных **имидазолиновых** рецепторов, что тормозит высвобождение катехоламинов. В то же время препарат совсем незначительно стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы, поэтому обусловленные этой стимуляцией **седативный** и **десаливационный** эффекты значительно менее выражены по сравнению с **клонидином**.

Моксонидин способствует уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка (Hutting et al., 1992; Motz, 1994), не оказывает отрицательного влияния на уровень **липидов**, глюкозы и электролитов в крови.

Выпускается в таблетках по 0,2 мг. Суточная доза **моксонидина** составляет 0,2-0,4 мг (в 1 прием). Препарат достаточно эффективно предотвращает утренний подъем АД даже при приеме 1 раз в сутки утром предыдущего дня. Этот факт имеет **большое** значение, так как именно в утренние часы, когда активность симпатической нервной системы максимальна, значительно возрастает риск возникновения **кардио-цереброваскулярных** осложнений. Препарат достаточно эффективен при монотерапии и хорошо переносится.

Рилменидин — стимулирует имидазолиновые рецепторы, наряду с гипотензивным действием уменьшает гипертрофию миокарда

левого желудочка. Возможности его клинического применения изучаются.

3.9. Симпатолитики

3.9.1. Алкалоиды раувольфии

Резерпин — оказывает прямое блокирующее действие на симпатическую нервную систему, уменьшая содержание **норадреналина** в ЦНС и периферических нервных окончаниях. Он подавляет захват дофамина **хромаффинными** гранулами, что ведет к уменьшению синтеза **норадреналина**.

Резерпин выпускается в таблетках по 0.1 и 0.25 мг, а также в виде 0.1% и 0.25% растворов для парентерального введения в ампулах по 1 мл (соответственно 1 и 2.5 мг). Резерпин представляет собой сумму алкалоидов раувольфии.

Гипотензивный эффект резерпина развивается постепенно — через 5-7 и больше дней приема.

Препарат назначают внутрь, начиная с суточной дозы 0.1-0.25 мг, после еды, в дальнейшем, через 5-7 дней, суточную дозу постепенно увеличивают до 0.3-0.5 мг.

При дальнейшем увеличении дозы резко возрастает риск развития побочных явлений. При отсутствии эффекта в течение 2 недель резерпин следует отменить. Препарат наиболее эффективен при сочетании с диуретиками.

Побочные действия резерпина:

- заложенность носа и затруднение носового дыхания вследствие отека слизистой оболочки;
- сонливость, депрессия;
- развитие паркинсонизма при длительном применении;
- сухость во рту;
- частый, жидкий стул;
- ослабление полового влечения у мужчин;
- **бронхоспазм**;
- **брадикардия**;
- повышенная продукция **аденогипофизом** пролактина, персистирующая **галакторея**;
- задержка натрия и воды;
- повышение желудочной секреции, развитие **гиперацидного** состояния (изжога, боли в животе, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки).

Противопоказания к лечению резерпином:

- бронхиальная астма, **обструктивный** бронхит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженная синусовая **брадикардия**;
- нарушения **атриовентрикулярной** проводимости;
- депрессия;
- паркинсонизм.

Резерпин входит в состав комбинированных препаратов: **трирезид К** (резерпин 0.1 мг + гидралазин 10 мг + гидрохлортиазид 10 мг + калия хлорид 350 мг), **норматенс** (резерпин 0.1 мг + дигидроэргокристин 0.5 мг + клопамид 5 мг), **бринердин** (аналогичен норматенсу), **кристепин** (аналогичен норматенсу), **синепрес** (резерпин 0.1 мг + дигидроэргокристин 0.6 мг + гидрохлортиазид 10 мг). Препараты принимаются по 1-3 таблетки в день.

Раунатин (раувазан) — представляет собой сумму алкалоидов **раувольфии** (резерпин, **аймалин**, серпентин и др.), выпускается в таблетках по 2 мг. Раунатин оказывает слабое гипотензивное действие, которое наступает на 10-14-й день. Назначают раунатин по 2-4 мг (1-2 таблетки) 2-3 раза в день. Побочные действия его выражены значительно меньше, чем у резерпина. Применяется препарат редко, обычно при мягкой артериальной **гипертензии**.

Раунадин и **трирезид К** включены в "Список жизненно важных лекарственных средств" главным образом вследствие популярности и распространенности среди населения, а также в связи с доступностью этих препаратов.

3.9.2. **Гуанетидиновые соединения**

Гуанетидин (исмелин, изобарин, **октадин**, **октатензин**, **санотензин**) — вызывает прямое подавление периферической симпатической нервной активности, уменьшая запасы **норадреналина** в нервных окончаниях и тормозя его высвобождение. Препарат выпускается в таблетках по 0.025 г. Лечение начинают с малых доз, назначая однократно 12.5-25 мг в день. В последующем при хорошей переносимости и недостаточной эффективности дозу увеличивают каждые 5-7 дней, при этом эффективная средняя суточная доза **гуанетидина** может колебаться от 50 до 100 мг. После достижения оптимального гипотензивного эффекта дозу постепенно понижают и находят оптимальную поддерживающую. Эффект препарата больше проявляется в вертикальном положении тела. Период полувыведения препарата составляет около 5 суток, поэтому действие его может продолжаться и после отмены.

Гуанетидин оказывает следующие *побочные действия*:

- **ортостатическая гипотензия** (в 37% случаев) — основное побочное действие; во избежание ортостатического коллапса необходимо лежать в течение 2-3 ч после приема препарата;

- преждевременная эякуляция, импотенция;
- заложенность носа, затруднение носового дыхания;
- **брадикардия**;
- поносы;
- задержка натрия и воды;
- боли в области околоушных желез;
- мышечная слабость по утрам;
- расширение и набухание вен нижних конечностей;
- уменьшение почечного кровотока.

В отличие от резерпина **гуанетидин** не вызывает депрессии, так как не проникает через **гематоэнцефалический** барьер. Гуанетидин противопоказан больным с феохромоцитомой, поскольку повышает чувствительность **эффекторных** клеток к **катехоламинам**. В связи с задержкой натрия и воды целесообразно лечение **гуанетидином** сочетать с приемом **салуретиков**.

Гуанадрел — симпатолитик, по строению и механизму действия сходен с **гуанетидином**. Действие его достигает максимума через 4-6 ч после **приема**, длительность действия — около 10-12 ч. Лечение начинают с дозы 5-10 мг 2 раза в день, в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до получения гипотензивного эффекта. Максимальная суточная доза препарата составляет 150 мг (в 2 приема).

Побочные действия **гуанадрела** те же, что и у **гуанетидина**, но выражены меньше. В связи с задержкой натрия и воды прием **гуанадрела** целесообразно сочетать с приемом **салуретиков**.

В настоящее время симпатолитики не рассматриваются как препараты первого ряда в лечении артериальной **гипертензии** и применяются как более доступные (дешевые) средства и, кроме того, при отсутствии эффекта от других средств, а также в силу традиций.

3.10. Активаторы калиевых каналов

Препараты данной группы активируют калиевые каналы. Это вызывает торможение входа кальция по кальциевым каналам в **гладкомышечную** клетку, что приводит к расслаблению **артериол**, артерий и снижению артериального давления.

К активаторам калиевых каналов относятся **никорандил**, **миноксидил**, **диазоксид**, **пинацидил**, **бимакалим**, **кромакалим**.

Никорандил — обладает не только гипотензивным, но и **антиангинальным** эффектом (см. гл. "Лечение стенокардии напряжения"). Выпускается в таблетках по 10 мг, применяется внутрь в дозе 20 мг 2-3 раза в день.

Пионацидил — выпускается в таблетках и капсулах с замедленным высвобождением по 12.5 и 25 мг. Назначается в суточной дозе 25-100 мг (в 2-3 приема), максимальная суточная доза — 200 мг в 2 приема. Хорошо сочетается с β -адреноблокаторами и тиазидными диуретиками.

Миноксидил — выпускается в таблетках по 1 мг. Лечение начинают с дозы 2-2.5 мг 2 раза в день с постепенным увеличением ее каждые 2 дня на 2 мг. Средняя терапевтическая доза может составить 10-20 мг в сутки, максимальная — 40 мг (в 2 приема). **Baird** (1992) считает возможным применение препарата в суточной дозе 100 мг при отсутствии гипотензивного эффекта от приема вышеуказанной дозы. Миноксидил применяется обычно при тяжелой или рефрактерной к лечению артериальной гипертензии, в первую очередь при почечной недостаточности.

При лечении **миноксидилом** возможны повышение активности симпатической нервной системы и задержка натрия и воды. Поэтому лечение миноксидилом целесообразно сочетать с диуретиками и β -адреноблокаторами. Возможны и другие побочные явления: увеличение массы тела, гипертрихоз.

Было установлено, что во время лечения миноксидилом при облысении наблюдается усиление роста волос. В связи с этим фирма Upjohn выпускает специальный препарат для местного применения *ригейн*, содержащий 20 мг **миноксидила** в 1 мл 60% этилового спирта с добавлением **пропиленгликоля** и воды. Препарат наносят на пораженные участки головы по 1 мл 2 раза в день независимо от площади поражения. Лечение проводится длительно (до 1 года и более). У значительной части больных с длительностью заболевания не более 3-5 лет отмечен положительный эффект.

Диазоксид — применяется преимущественно для лечения гипертонических кризов (см. гл. "Лечение гипертонического криза").

3.11. Вазоактивные простагландины и стимуляторы синтеза простаглина

Простенон — гипотензивный препарат, представляющий собой простагландин E₂. Внутривенное введение простенона снижает АД в связи со значительным расширением артериол и венул, уменьшает пост- и преднагрузку, улучшает гемоперфузию головного мозга, почек и печени, усиливает натрийурез и диурез. Простенон применяется преимущественно для лечения гипертонических кризов и резистентных форм гипертонической болезни.

Начальная скорость введения составляет 0.28-0.3 мкг/кг/мин (16-18 капель в минуту, если 1 мл препарата развести в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида). В дальнейшем скорость внутривенного капельного введения регулируется так, чтобы АД снижалось не более чем на 25-30%, а частота сердечных сокращений не увеличивалась более чем на 10 в минуту. Курс лечения

состоит из 3-5 инфузий. Интервал между первой, второй и третьей инфузиями равен 1 дню, между третьей, четвертой и пятой — 2-3 дня. На курс лечения необходимо 3-5 мг препарата.

Циклетанин — новый гипотензивный препарат, являющийся производным **фуropиридина**, стимулирует синтез **простациклина** эндотелием сосудов. **Простациклин** обладает сосудорасширяющим и **антиагрегантным** действием. За счет повышения продукции простациклина **циклетанин** снижает общее периферическое сопротивление, оказывает гипотензивное и **антиагрегантное** действие. Кроме того, циклетанин уменьшает вазоспастическое действие **норадреналина**, **ангиотензина II**, проявляет **натрийуретический** и диуретический эффекты.

Переносимость препарата хорошая, но у некоторых больных могут наблюдаться аллергические реакции (чаще в виде кожной сыпи), диспептические расстройства, повышенная утомляемость, головная боль, задержка жидкости в организме, отеки, **гипокалиемия**, гипогликемия.

Суточная доза **циклетанина** колеблется в пределах 50-75 мг (в 2-3 приема). Препарат можно комбинировать с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, **клонидином**, **эналаприлом**.

3.12. Прочие гипотензивные средства

В последние годы в России проходит клиническое испытание препарат **карфедон**. Гипотензивный эффект карфедона обусловлен активацией **ГАМК-ергической** системы головного мозга, что приводит к угнетению симпатической активности и **вазодилатирующему** эффекту. Это обусловлено тем, что γ -аминомасляная кислота и вещества **ГАМК-позитивного** действия влияют на различные **патогенетические механизмы** развития гипертонической болезни:

- угнетают центральные симпатические механизмы;
- ингибируют сосудорасширяющее действие ангиотензина II;
- уменьшают выработку и высвобождение вазопрессина;
- оказывают **антистрессорное** и антигипоксическое действие.

В отличие от других гипотензивных средств центрального действия карфедон оказывает не психоседативное, а легкое психостимулирующее действие.

Перспективным можно считать применение **кандоксатрила** — ингибитора фермента **эндопептидазы**, разрушающего **предсердный** натрийуретический фактор (ПНФ). Под влиянием препарата в крови накапливается ПНФ, оказывающий гипотензивное действие за счет активации **натрийуреза** и **вазодилатации** артерий и артериол.

3.13. Влияние гипотензивных средств на гипертрофию миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка при гипертонической болезни является фактором риска фатальных нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, внезапной смерти. В связи с этим чрезвычайно важно влияние некоторых гипотензивных средств на обратное развитие гипертрофии миокарда.

Вызвать регрессию гипертрофии миокарда способны следующие гипотензивные препараты:

- **β-адреноблокаторы:** пропранолол, ацебуталол, надолол, целипролол, деливалол, бетаксол, бисопролол и, возможно, некоторые другие (существуют противоречивые данные в отношении атенолола и метопролола);
- **антагонисты кальция:** нифедипин, верапамил, нитрендипин, амлодипин, исрадипин; нисолдипин не только не влияет на гипертрофию, но и может вызвать ухудшение функциональной способности сердца при внезапном повышении АД;
- **ингибиторы АПФ;**
- **антиадренергические препараты** центрального действия моксонидин и метилдофа;

Прямые **вазодилаторы**, как правило, не оказывают влияния на гипертрофию миокарда, а **миноксидил** в эксперименте увеличивал массу миокарда. **α-Адреноблокаторы** и диуретики не влияют на регрессию гипертрофии левого желудочка.

3.14. Современная тактика применения гипотензивных средств

Цели медикаментозной терапии при артериальной гипертензии можно сформулировать следующим образом (В. И. Метелица, 1995):

- предупреждение заболеваемости и смертности, связанных с повышением АД (медикаментозная профилактика);
- предупреждение **прогрессирования** болезни, в частности, гипертонической болезни сердца (регрессия гипертрофии миокарда);
- поддержание АД на оптимальном для больного уровне;
- улучшение качества жизни.

3.14.1. Ступенчатая терапия гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии

Ступенчатая терапия артериальной гипертензии сформировалась в начале 70-х годов. К этой терапии прибегают, если немедикаментозные методы, применявшиеся в течение 12 недель, не да-

Табл. 13. Программа поэтапного лечения артериальной гипертензии (доклад Комитета экспертов ВОЗ, 1980):

I ступень: β-адреноблокатор	/ ступень: салуретик
// ступень: β-адреноблокатор + апрессин или празозин (минипрес)	// ступень: салуретик + β-адреноблокатор или резерпин или допегит
/// ступень: β-адреноблокатор + апрессин или празозин (минипрес) + салуретик	/// ступень: салуретик + β-адреноблокатор или резерпин + апрессин
IV ступень: к лечению на III ступени добавить октадин (бетанидин, дебризохин) или миноксидил	IV ступень: к лечению на III ступени добавить октадин (бетанидин, дебризохин) или миноксидил

ют эффекта. Ступенчатая медикаментозная гипотензивная терапия назначается также при II и III стадиях артериальной гипертензии.

Существуют различные схемы ступенчатой терапии (табл. 13-15). Во многих схемах используются и такие препараты, как резерпин, катапран, **гуанетидин** и его аналоги. В настоящее время эти лекарственные средства не включаются в четыре основные группы гипотензивных препаратов, но многие больные хорошо их переносят, привыкли к ним и не хотят от них отказываться. К тому же эти лекарственные средства более дешевы и доступны.

Табл. 14. Ступенчатое лечение гипертонической болезни по Н. А. Мазуру (1988)

I ступень	Немедикаментозное лечение (диета, снижение массы тела, ограничение соли, исключение алкоголя, повышение физической активности, нормализация сна)
II ступень	Монотерапия одним из препаратов (клофелин , β-блокатор, антагонист кальция, препараты раувольфии, празозин, лабетолол)
III ступень	Использование препаратов двух групп (например, центрального симпатолитика, α₂-агониста и диуретика или вазодилататора)
IV ступень	Назначение трех препаратов из трех групп (например, клофелин , гипотиазид, апрессин)
V ступень	Одновременное использование препаратов из четырех групп (центральные симпатолитики — α₂-агонисты , вазодилататоры, диуретики, ингибиторы АПФ или постганглионарный блокатор гуанетидин)

Табл. 15. Ступенчатая гипотензивная терапия по Cohen (1989)

I этап	Рекомендуются α_1 -блокаторы или ингибиторы АПФ или блокаторы кальциевых каналов
II этап	Добавление к препаратам I этапа диуретика или β -блокатора
III этап	Добавление к препаратам I этапа β -блокатора и диуретика одновременно

Современная ступенчатая терапия артериальной гипертензии проводится с учетом фазы артериальной гипертензии согласно классификации Объединенного национального комитета США по выявлению и лечению артериальной гипертензии (1993).

Лечение мягкой (I стадия) и умеренной (II стадия) артериальной гипертензии

В течение первых трех месяцев проводится немедикаментозная терапия, она продолжается также и после этого срока, если диастолическое АД составляет 90-99 мм рт. ст. и систолическое АД — 140/70 мм рт. ст. Однако при аналогичных значениях АД и наличии таких факторов, как гипертонические кризы, высокая вариабельность АД, гипертрофия левого желудочка, гипертензия или смерть родителей от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте моложе 60 лет, гиперхолестеринемия, повышенное содержание липопротеина (а), гипергликемия, гиперурикемия, атеросклероз аорты, сонных, коронарных и других артерий — необходимо проводить медикаментозную гипотензивную терапию. Кроме того, гипотензивная медикаментозная терапия осуществляется во всех случаях, когда диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст., так как при этом учащаются осложнения артериальной гипертензии (нарушения мозгового кровообращения и острая коронарная недостаточность).

При 1-й и 2-й стадиях артериальной гипертензии лечение начинают с монотерапии (I ступень).

В 1993 г. в 5-м отчете Национального объединенного комитета США по выявлению, оценке и лечению повышенного АД средствами первого ряда были названы препараты шести групп:

- тиазидные диуретики;
- β -адреноблокаторы;
- антагонисты кальция;
- ингибиторы АПФ;
- α -адреноблокаторы;
- α, β -адреноблокаторы.

Г. Г. Арабидзе (1995) указывает, что в качестве средств первого ряда следует использовать следующие препараты (табл. 16).

Табл. 16. Средства первого ряда лечения артериальной гипертензии

Препараты	Суточная доза
Ингибиторы АПФ:	
- каптоприл (капотен)	12,5, 25 или 50 мг 3 раза
- эналаприл (ренитек)	5-20 мг 1 раз
- цилазаприл (инхибейс)	2,5-5 мг 1 раз
- рамиприл (престариум)	4-8 мг 1 раз
β -Адреноблокаторы:	
- пропранолол (обзидан)	20-80 мг 3 раза
- атенолол (тенормин)	50-100 мг 1 раз
- бисопролол	10 мг 1 раз
- метопролол	100 мг 1 раз
α -Адреноблокаторы:	
- празозин (пратсиол)	4-6 мг
- дексазозин (кардура)	2-4 мг 1 раз
Антагонисты кальция:	
- нифедипин	10-20 мг 3 раза
- верапамил (изоптин-ретард)	240-480 мг 1 раз
- исрадипин (ломир)	2,5-5 мг 2 раза
- амлодипин (норваск)	5-10 мг 1 раз
Мочегонные средства:	
- гипотиазид	25 мг 1 раз или через день
- индапамид (арифон)	2,5 мг 1 раз

Выбор гипотензивного средства для монотерапии производится с учетом влияния препарата на **симптоадреналовую** систему, водно-электролитный **обмен**, сосудистый тонус, показатели липидного и углеводного обмена; сопутствующих заболеваний, возраста, состояния почечных **функций**, выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка.

Показания для преимущественного назначения гипотензивных препаратов из названных выше четырех основных групп приведены выше при их описании.

Факторы, влияющие на выбор препарата для длительной монотерапии артериальной гипертензии приведены также в табл. 17.

Согласно данным многоцентрового исследования "Каптоприл и качество жизни" (В. И. Метелица, 1994), длительная многомесячная монотерапия оказалась эффективной при приеме препаратов:

- **каптоприла** по 50 мг 1-2 раза в сутки — у 51,2% больных;
- нифедипина по 60-90 мг в сутки (в 3 приема) — у 74,2% больных;
- **гидрохлортиазида** по 25-50 мг в сутки (в 1 прием) — у 41% больных;

• **пропранолола** по 80-240 мг (в 2 приема) — у 64.4% больных; **всего**, в среднем — у 58% больных.

Отмечалась следующая частота побочных эффектов при приеме препаратов:

- **каптоприла** — 18.6%;
- **нифедипина** — 37.1%;
- **гидрохлортиазида** — 16.9%;
- **пропранолола** — 28.7%;

всего при монотерапии — в среднем в 25.5% случаев.

Анализируя результаты этого исследования, можно заключить, что наиболее эффективной оказалась монотерапия антагонистом кальция нифедипином, наименее эффективной — диуретиком **гидрохлортиазидом**. Ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы по эффективности гипотензивного действия занимают промежуточное положение.

Наряду с этим наиболее часто побочные явления вызывал нифедипин, реже всего — диуретик **гидрохлортиазид**. Ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы занимали промежуточное положение.

При выборе препарата для монотерапии артериальной гипертензии следует учитывать также влияние лекарственного средства на качество жизни.

Установлено, что наиболее благоприятное влияние на многие параметры качества жизни оказывает **каптоприл**. На втором месте находится нифедипин, на третьем — пропранолол. Гидрохлортиазид не влияет достоверно ни на один из параметров качества жизни.

Testa и соавт. (1993) провели сравнительное исследование двух ингибиторов АПФ — **каптоприла** и **эналаприла** — по их влиянию на качество жизни. Установлено, что **каптоприл** оказался у части больных эффективнее, чем **эналаприл**.

Если через 1-3 месяца монотерапии не получен желаемый гипотензивный эффект, можно поступить следующим образом:

- проводить монотерапию тем же препаратом, который был избран раньше, но увеличить дозу до максимальной (при условии хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов);
- продолжать монотерапию, но заменить применявшийся ранее препарат другим препаратом из другой основной группы;

Табл 17 Факторы, влияющие на выбор препарата для длительной монотерапии (Б А Сидоренко, Д. В Преображенский, 1993)

Факторы	Тиазидо- вые ди- уретики	β-Адре- ноблока- торы	Антагонисты кальция			Ингиби- торы АПФ
			верапа- мил	дилтиа- зем	нифеди- пин	
Гипертрофия левого желудоч- ка	—	++	+	+	+	++
Гиперкинетичес- кий тип гемоди- намики	+	++	+	+	—	0
Систолическая гипертензия	+	0	++	++	++	0
Стенокардия напряжения	0	++	++	++	+(?)	0
Сердечная недостаточность	++	—	—	—	+(?)	++
Желудочковые аритмии	—	++	+	+	+(?)	0
Состояние после инфаркта миокарда						
- с зубцом Q	—	++	+	+	—	0
- без зубца Q	—	++(?)	++	++	—	0
Цереброваскуля рная недоста- точность	0	0(?)	0	0	++	0
Хроническое обструктивное заболевание легких	0	—	+	+	++	0
Дислипидемия	—	—	0	0	0	0
Сахарный диа- бет без явной нефропатии	—	—	0	0	0	++
Диабетическая нефропатия	—(?)	—(?)	++	++	+	++
Почечная не- достаточность	—(?)	—(?)	++	++	++	+(?)
Половая функ- ция у мужчин	—	—	0	0	0	0
Стеноз почечной артерии	—	+	+	+	++	++

Примечание ++ препарат выбора, + препарат оказывает благоприятное действие, — препарат оказывает неблагоприятное действие, 0 отсутствие существенного эффекта

- перейти ко II ступени лечения — комбинированной гипотензивной терапии, добавляя к применявшемуся препарату второе гипотензивное средство из другой основной группы.

Если проводилась монотерапия **β-адреноблокаторами**, на II ступени к ним можно добавить диуретики. Если первоначально применялись диуретики, то на II ступени они комбинируются с **β-адреноблокаторами**.

Табл. 18. Возможные комбинации гипотензивных средств (Ф. Гросс, 3. Пиша, Т. Страссер, А. Занчетти, 1986)

β-блокатор	да								
празозин	Да	да							
резерпин	Да	нет	?						
метилдофа	Да	да	Да	нет					
клонидин	да	нет	нет	нет	нет				
гидралазин	да	да	возможно	Да	да	да			
миноксидил	необходимо	необходимо	?	возможно	да	да	нет		
гуанетидин	Да	возможно	нет	нет	Да	?	да	да	
каптоприл	да	да	да	возможно	возможно	?	возможно	возможно	?
	диуретик	β-блокатор	празозин	резерпин	метилдофа	клонидин	гидралазин	миноксидил	гуанетидин

Комбинированная терапия не только усиливает гипотензивный эффект препаратов, но и уменьшает развитие и выраженность побочных явлений. Комбинации препаратов показаны в табл. 18.

Возможны следующие комбинации гипотензивных средств из основных групп:

- **салуретик** + любой другой гипотензивный препарат;
- антагонисты кальция (группа нифедипина) + **β-адреноблокаторы**;
- **антагонисты кальция** + **ингибиторы АПФ**;
- **β-адреноблокаторы** + **ингибиторы АПФ**;
- **α-адреноблокаторы** + **β-адреноблокаторы**.

Комбинации с салуретиком

Наиболее часто в качестве второго препарата применяется салуретик, так как он усиливает эффект практически всех гипотензивных средств. Салуретик особенно полезен в следующих трех ситуациях (Ю. В. Зимин, 1996):

- когда в **генезе** артериальной **гипертензии** первичным является увеличение ОЦК (например, у больных с почечной недостаточностью);
- когда увеличение ОЦК происходит вторично вслед за реактивной задержкой натрия, что может наблюдаться при применении многих **антигипертензивных средств**, особенно **а-агонистов** центрального действия, таких, как **клонидин**;

- когда у больных, принимающих **вазодилататоры**, не происходит снижения АД в связи с повторным переполнением расширенного сосудистого русла задерживающейся жидкостью.

В комбинации **диуретики+ β -адреноблокаторы** каждый из препаратов способен снизить смертность больных с артериальной гипертензией. Это наиболее частая и доступная комбинация.

Комбинация **диуретики+ингибиторы АПФ** — одна из самых эффективных, к тому же она уменьшает потери калия при лечении **тиазидными салуретиками**.

При использовании комбинаций с диуретиками следует учитывать их неблагоприятное влияние на **липидный**, углеводный и электролитный обмен.

Комбинация кардиоселективных β -блокаторов и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда

В этой комбинации препараты взаимно усиливают гипотензивное действие друг друга (а также взаимно нейтрализуют нежелательные **контррегуляторные** механизмы, вызываемые препаратом другого класса). Так, периферическая вазоконстрикция, вызываемая **β -блокатором**, нивелируется антагонизмом кальция, а вторичная симпатическая стимуляция с повышением ЧСС, обусловленная антагонизмом кальция, предотвращается **p-блокатором**.

Эффективными и безопасными считаются комбинации препаратов **дигидропиридина** продленного действия и **p-блокаторов**:

- **нифтен(тениф)** — выпускается в виде капсул, содержащих 50 мг атенолола и 20 мг длительно действующего нифедипина, назначается по 1 таблетке в день;
- **логимакс** — таблетки, содержащие 50 или 100 мг p-блокатора метопролола и, соответственно, 5 или 10 мг продленного дигидропиридина фелодипина, назначается по 1 таблетке в день. Эффективность комбинации фелодипин + метопролол превосходит эффективность таких комбинаций, как **нифедипин + атенолол**, **каптоприл + гидрохлортиазид** (Trenkwalder, 1995).

Комбинация антагонистов кальция и ингибиторов АПФ

В этой комбинации действие препаратов взаимно усиливается, препараты данных групп не оказывают отрицательного влияния на липидный, углеводный, электролитный обмен. При использовании этой комбинации удается получить хороший гипотензивный эффект без применения диуретиков; как антагонисты **кальция**, так и ингибиторы АПФ проявляют **натрийуретический** эффект. Комбинация **нифедипина**, **исрадипина**, **фелодипина** и **амлодипина** с любым из ингибиторов АПФ дает выраженный дополнительный гипотензивный эффект, если предыдущая последо-

вательная монотерапия препаратами обеих групп была неэффективной. При этом уменьшается такое побочное действие производных **дигидропиридина** как отек лодыжек.

Возможны комбинации ингибиторов АПФ и антагонистов кальция **недигидропиридинового** ряда (**верапамила**, **дилтиазема**), особенно при сочетании артериальной гипертензии с диабетической нефропатией.

При комбинации ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, возможно, обнаруживается более выраженное обратное развитие гипертрофии левого желудочка и ремоделирование стенки резистивных артерий.

Комбинация β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ

Комбинация считается оправданной, так как при сочетании β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ усиливается гипотензивное действие и могут нивелироваться неблагоприятные влияния β -блокаторов на **липидный обмен**. Возможно, что комбинированное применение этих препаратов окажет более выраженное влияние на обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, чем раздельное их применение. Использовать данную комбинацию следует осторожно в связи с возможным чрезмерным гипотензивным эффектом.

При получении необходимого гипотензивного эффекта можно снова вернуться к монотерапии (I степени) одним из применявшихся препаратов.

Лечение выраженной (III стадия) и очень выраженной (IV стадия) артериальной гипертензии

Больные артериальной гипертензией III и IV стадий имеют нарушенные механизмы ауторегуляции кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, почки). Неадекватное снижение АД у таких больных может привести к серьезным осложнениям. Поэтому у них рекомендуется снижать АД постепенно и в 2 этапа: вначале не более чем на 25% от исходного уровня, а затем, при отсутствии признаков нарушений мозгового и коронарного кровообращения, почечной недостаточности, — до нормального уровня.

При 3-й и 4-й стадиях артериальной гипертензии (выраженной и очень выраженной) у многих больных удается добиться оптимального гипотензивного эффекта при проведении монотерапии в адекватных суточных дозах. Однако наиболее часто приходится сразу начинать лечение с комбинации двух (II степень) или трех препаратов (III степень), например, **салуретик** + **антагонист кальция** + **β -адреноблокатор** или **салуретик** + **антагонист кальция** + **ингибитор АПФ** или **салуретик** + **β -адреноблокатор** + **ингибитор АПФ**.

В самых тяжелых случаях при отсутствии эффекта на III ступени через 8-12 недель переходят к IV ступени (комбинации четырех препаратов из основных групп), например **β -адреноблокатор + салуретик + антагонист кальция + α -блокатор** или ингибитор АПФ.

В настоящее время ступенчатая схема лечения артериальной гипертензии не считается обязательной, так как у каждого больного имеется ряд индивидуальных особенностей течения заболевания (этиологических, патогенетических, биохимических, гемодинамических, клинических), что требует дифференцированного применения гипотензивных средств, а не схематического, единого их применения. Кроме того, сейчас в распоряжении врача имеются высокоактивные гипотензивные препараты, позволяющие добиться хороших результатов при монотерапии.

3.14.2. Взаимодействие гипотензивных средств с другими препаратами

Взаимодействие гипотензивных средств с различными другими препаратами (табл. 19-24) излагается в соответствии с данными Lees и Reid, 1990 г.

Табл. 19. Взаимодействие β -адреноблокаторов

Препараты, с которыми взаимодействуют β -адреноблокаторы	Эффект взаимодействия
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного эффекта, уменьшение рефлекторной тахикардии
Диуретики	Угнетение активности ренина плазмы
Антагонисты кальция	Положительный инотропный и хронотропный, антиангинальный эффект
β -Симпатомиметики	Конкурирующий антагонизм
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Антациды	Уменьшение всасывания β -блокаторов
Контрацептивы (гормональные)	Повышение концентрации метопролола
Циметидин	Повышение концентрации жирорастворимых β -блокаторов
Рифампицин	Усиление метаболизма жирорастворимых β -блокаторов

Табл. 20. Взаимодействие диуретиков

Препараты, с которыми взаимодействуют диуретики	Эффект взаимодействия
β-Адреноблокаторы	Замедление высвобождения ренина
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного эффекта
Калийсберегающие диуретики	Эффект сохранения калия
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного эффекта, уменьшение потерь калия
Препараты калия	Эффект сохранения калия
НПВС	Задержка жидкости и повышение артериального давления
Индометацин	Обратимое ухудшение функции почек
Гиполипидемические средства	Ухудшение выведения хлортиазида
Пробенецид	Усиление диуреза, уменьшение урикозурического эффекта
Литий	Усиление токсичности лития

Табл. 21. Взаимодействие ингибиторов АПФ

Препараты, с которыми взаимодействуют ингибиторы АПФ	Эффект взаимодействия
Диуретики	Усиление гипотензивного эффекта
Калийсберегающие диуретики	Гиперкалиемия
β-Адреноблокаторы	Усиление гипотензивного эффекта
Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного эффекта
Соли калия	Гиперкалиемия
НПВС	Уменьшение гипотензивного эффекта
Антациды	Уменьшение всасывания ингибиторов АПФ
Аллопуринол, новокаиномид	Нейтропения, многоформная экссудативная эритема
Анестетики	Усиление гипотензивного эффекта
Клонидин	Замедление гипотензивного эффекта
Препараты лития	Снижение клиренса лития
Пробенецид	Снижение клиренса каптоприла
Тетрациклины	Снижение абсорбции тетрациклинов
Эстрогены	Повышение АД
Активированный уголь	Уменьшение абсорбции лизиноприла

Табл. 22. Взаимодействие антагонистов кальция

Препараты, с которыми взаимодействуют антагонисты кальция	Эффект взаимодействия
β-Адреноблокаторы	Усиление гипотензивного и антиангинального эффекта
α-Адреноблокаторы	Усиление гипотензивного эффекта
Празозин	Верапамил повышает концентрацию празозина
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного эффекта
Дигоксин	Усиление действия
Циметидин	Усиление действия
Циклоспорин	Дилтиазем усиливает токсичность
Цитостатики	Верапамил усиливает токсичность
Гуанидин	Верапамил усиливает, нифедипин уменьшает эффект
Литий	Повышается токсичность лития

Табл. 23. Взаимодействие вазодилататоров

Препараты, с которыми взаимодействуют вазодилататоры	Эффект взаимодействия
β-Адреноблокаторы	Усиление гипотензивного эффекта, уменьшение рефлекторной тахикардии, гидралазин тормозит метаболизм жирорастворимых β-адреноблокаторов
НПВС	Повышение АД

Табл. 24. Взаимодействие центральных гипотензивных средств

Препараты, с которыми взаимодействуют центральные гипотензивные средства	Эффект взаимодействия
β-Адреноблокаторы	Повышение АД при прекращении приема клонидина, гипертензивная реакция при комбинации пропранолола и метилдофа у части больных
Амитриптилин	Ингибирует гипотензивный эффект метилдофы и клонидина
L-дофа	Может усиливаться или уменьшаться эффект метилдофы
Галоперидол	Уменьшает возможность развития деменции при приеме метилдофы
Норадреналин	Поддерживает прессорный эффект в присутствии метилдофы

3.14.3. Дифференцированное назначение гипотензивных средств с учетом **клинико-патогенетических форм** гипертонической болезни

М. С. Кушаковский выделяет следующие **клинико-патогенетические варианты** (формы) гипертонической болезни:

- гиперadreнергическую;
- гипергидратационную;
- ангиотензин-зависимую;
- кальций-зависимую;
- цереброишемическую.

Лечение гиперadreнергической формы

Гиперadreнергическая форма гипертонической болезни встречается приблизительно у 15% больных. Она характеризуется высокой активностью симпатической нервной системы и проявляется сердцебиениями, болями в области сердца, потливостью, тремором, ощущением пульсации в голове, чувством внутреннего напряжения, тревоги, гиперкинетическим типом гемодинамики, увеличением концентрации **норадреналина** в крови, относительно большим повышением систолического АД по сравнению с **диастолическим**.

Больным с гиперadreнергической формой гипертонической болезни наиболее показаны **β -адреноблокаторы** без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, метопролол, надолол и др.). Могут применяться также центральные **α_2 -адреностимуляторы** (клофелин, гуанабенз, эстулик и др.). Диуретики при этой форме гипертонической болезни могут оказаться малоэффективными.

Лечение гипергидратационной формы

Гипергидратационная (**объем-натрийзависимая**) форма встречается у 15% больных гипертонической болезнью. Она характеризуется внешними признаками задержки воды (одутловатость лица, **периорбитальный отек**, особенно по утрам, утолщение пальцев рук, снижение диуреза), нередко при этом выявляется связь между употреблением соленой пищи и подъемом АД. Для этой формы гипертонической болезни характерна также **резистентность** к симпатолитикам, периферическим **вазодилаторам**.

При гипергидратационной форме гипертонической болезни наиболее рациональны следующие лечебные мероприятия:

- малосолевая диета (до 2-4 г поваренной соли в сутки);
- диуретики (**салуретики**). обычно гипотиазид 25-50 мг с интервалом 2-4 дня;
- антагонисты кальция, которые также обладают диуретическим эффектом;

- при отсутствии эффекта от вышеназванных мероприятий добавляют ингибиторы АПФ (**капотен** 12.5-25 мг 3 раза в день).

При этой форме гипертонической болезни могут наблюдаться "рикошетные" гипертензивные кризы. Они заключаются в том, что после приема **салуретика** наблюдаются выраженный диурез, резкое снижение АД, после чего через 10-12 ч вновь отмечаются значительное повышение АД и признаки задержки натрия и воды, а также явления гиперактивности симпатической нервной системы (тахикардия, потливость, **ознобоподобный** тремор без повышения температуры тела). Активация **симптоадреналовой** системы в этом случае происходит в ответ на выраженное диуретическое действие и сопровождается также повышением активности системы **ренин-ангиотензин II-альдостерон**. При развитии такого "рикошетного" гипертензивного криза больному следует назначить ингибиторы АПФ (**каптоприл**, по 25 мг через 30 мин в течение 1 ч), а для подавления чрезмерной симпатической активности — **α-адреноблокатор фентоламин** (50-75 мг) и **β-адреноблокатор** пропранолол.

Установлено, что гипергидратация является стимулом к повышенному образованию в головном мозге и выделению в кровь **дигиталисоподобного** фактора (Haddy, 1978; В. Н. Хирманов, 1993). Это вещество является эндогенным **гликозидом оубаином** и воздействует на транспортную K^+, Na^+ -зависимую АТФ-азу сосудов, что приводит к их сужению и повышению периферического сопротивления.

Лечение ангиотензин-зависимой (гиперрениновой) формы

Для лечения ангиотензин-зависимой (гиперрениновой) формы гипертонической болезни рекомендуется прием ингибиторов АПФ, а также **β-адреноблокаторов**. Диуретики у этих больных значительно менее эффективны.

Лечение кальций-зависимой формы

В гладкомышечных клетках артерий и артериол при артериальной гипертензии наблюдается избыточное содержание ионов кальция. Это ведет к чрезмерному сокращению и сужению просвета артерий, росту периферического сопротивления. Ю. В. Постнов и С. Н. Орлов (1987) считают, что при артериальной гипертензии имеется генетический дефект — снижение активности Mg^{++}, Ca^{++} -АТФ-азы мембраны гладкомышечных клеток сосудов (кальциевого насоса), следствием которого является накопление ионов кальция. В связи с этим лечение антагонистами кальция приводит к снижению артериального давления.

Однако приблизительно у 15-20% больных гипертонической болезнью М. С. Кушаковский и К. В. Чурин (1993, 1995) обнаружили и другие нарушения обмена кальция:

- повышение содержания кальция, связанного с мембранами внутриклеточных органелл. Этот связанный кальций более легко по сравнению с нормой высвобождался и переходил во внутриклеточную жидкость;
- повышение экскреции кальция с мочой;
- увеличение уровня паратгормона в плазме крови;
- тенденция к некоторому понижению концентрации ионов кальция в плазме ("кальциевый парадокс" — мало ионов кальция в плазме, много в клетках).

Вероятно, стимулом для активации **паращитовидных желез** и повышения уровня паратгормона в крови служит повышенный **кальцийурез**.

Причиной избыточной **кальцийурии** может быть первичный дефект реабсорбции ионов кальция в почках.

Существует мнение, что причиной накопления внутриклеточного кальция может быть недостаток его в питьевой воде.

Pang (1989), McCarron (1989) установили, что при водном и пищевом дефиците кальция в плазме крови появляется специфический пептид, способствующий усиленному поступлению ионов кальция в клетки. Этот пептид обладает **прессорным** эффектом, выделяется **паращитовидными железами**, но не идентичен паратгормону.

Форму артериальной **гипертензии**, обусловленную повышенной экскрецией кальция с мочой, недостатком кальция в пище и воде, продукцией паращитовидными железами специфического прессорного пептида М. С. Кушаков и К. В. Чуриным называют кальций-зависимой артериальной гипертензией. При этой форме снижение АД происходит под влиянием приема кальция цитрата в дозе 2 г в сутки.

Лечение цереб्रोишемической формы

Цереб्रोишемическая форма гипертонической болезни развивается, как правило, у стариков и связана с хронической умеренной ишемией некоторых участков головного мозга. Такая форма гипертонической болезни наблюдается у лиц старше 80 лет в 16-18% случаев.

В лечении цереб्रोишемической формы гипертонической болезни наряду с гипотензивной терапией широко используются препараты, улучшающие трофику головного мозга (**ноотропил, пирацетам, церебролизин, ГАМК**) и мозговое кровообращение (**трентал, винкапан, циннаризин, стугерон, кавинтон**).

3.14.4. Лечение изолированной систолической артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста

Артериальная **гипертензия** встречается у 30-50% людей в возрасте старше 60 лет (Holzgreve, Middeke, 1993). Приблизительно у

$1/3$ пожилых больных с артериальной гипертензией имеет место изолированное повышение систолического АД. Основной причиной изолированной систолической гипертензии у пожилых является снижение растяжимости аорты и артерий, приводящее к потере их способности демпфировать пульсовые изменения давления. Старческая артериальная гипертензия является основным фактором риска инсульта, сердечной недостаточности, ИБС, почечной недостаточности, атеросклероза периферических артерий и, таким образом, имеет более неблагоприятный прогноз (Mann, 1992). Гипотензивная терапия снижает риск развития осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных.

По мнению экспертов Национального комитета США по выявлению, оценке и лечению повышенного АД (1993), систолическое АД в пожилом возрасте следует снижать на 20 мм рт. ст., если исходно оно находилось в пределах от 160 до 180 мм рт. ст., и до величины < 160 мм рт. ст., если исходное систолическое АД превышало 180 мм рт. ст.

Таким образом, согласно рекомендациям этой исследовательской группы, оптимальными величинами систолического АД для лиц пожилого и старческого возраста является уровень 140-160 мм рт. ст. Дальнейшее снижение систолического АД может вызвать ухудшение мозгового кровообращения. Оптимальной величиной диастолического АД является 80-90 мм рт. ст.

Установлено, что слишком низкие и слишком высокие величины систолического АД связаны с увеличением смертности среди этих больных (Coore, Warrender, 1987). Резкое снижение диастолического АД может привести к возрастанию коронарной недостаточности в зоне стенозированной венечной артерии (Fletcher, 1992).

У больных пожилого возраста артериальная гипертензия характеризуется низкой активностью ренина плазмы, снижением растяжимости стенки артерий, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, снижением минутного объема сердца, почечного кровотока, чувствительности барорецепторов, чувствительности сердца к β -адреноблокаторам (С. В. Моисеев, 1994).

Лечение больных с неосложненной изолированной систолической артериальной гипертензией может проводиться немедикаментозными методами. Однако многие кардиологи в целях уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуют применять гипотензивную фармакотерапию, особенно когда систолическое АД превышает 220 мм рт. ст. или уже есть осложнения.

Согласно данным М. С. Кушаковского (1995), на первое место при лечении артериальной гипертензии у пожилых людей следует поставить антагонисты кальция из подкласса дигидропиридинов (нифедипин в дозе не более 40 мг в сутки и его аналоги). Они обладают умеренным диуретическим действием, активны при низкорениновой форме артериальной гипертензии, поддерживают

почечный и мозговой кровоток, увеличивают податливость стенок артерий. Очень эффективен и удобен антагонист кальция II поколения продленного действия **исрадиксин** в суточной дозе 2.5-10 мг (в 1-2 приема).

На втором месте находятся *центральные α_2 -адреностимуляторы* (**клофелин**, **гуанабенз**), если только они не вызывают побочных явлений. Однако Ф. Гросс (1986) не рекомендует эти препараты и резерпин из-за их способности вызывать депрессию.

Лица пожилого возраста, по мнению М. С. Кушаковского, менее чувствительны к β -адреноблокаторам и ингибиторам АПФ.

α_1 -Адреноблокаторы следует применять с большой осторожностью, так как они могут привести к ортостатической гипотензии с ишемией головного мозга.

Диуретики понижают ОЦК и минутный объем сердца и могут усугубить гемодинамические расстройства, свойственные старым людям. Кроме того, диуретики оказывают неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен.

Однако существует и другое мнение по поводу выбора гипотензивных средств при артериальной гипертензии у пожилых людей. Bennet (1994) считает, что заслуживают применения диуретики, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ.

Для большинства больных старческого возраста средством выбора многие считают диуретики — прежде всего **гидрохлортиазид** в суточной дозе 12.5-25 мг. Эта доза не оказывает выраженного влияния на липидный и углеводный обмен. Диуретики снижают сердечно-сосудистую смертность у пожилых (Cooper, Warrangler, 1985).

Bennet (1994) считает ингибиторы АПФ средством выбора, если артериальная гипертензия в пожилом возрасте сочетается с нарушением систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%) и сахарным диабетом.

В отличие от М. С. Кушаковского Bennet не рекомендует применять у лиц пожилого возраста центральные α_2 -агонисты, так как они не имеют каких-либо преимуществ и нередко вызывают побочные реакции.

Начинать гипотензивную терапию у пожилых больных следует с назначения половинных доз препаратов с последующим их увеличением.

3.14.5. Лечение артериальной гипертензии при наличии сопутствующих заболеваний

При наличии у больных артериальной гипертензией сопутствующих заболеваний можно воспользоваться следующими комбинациями лекарственных препаратов:

- при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (стенокардии) — β -адреноблокаторы и антагонисты каль-

ция (верапамил, дилтиазем, нифедипин в суточной дозе не более 40 мг, продленные препараты дигидропиридинового ряда);

- при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности — диуретики и ингибиторы АПФ;
- при артериальной гипертензии и поражении периферических артерий — антагонисты кальция и β -адреноблокаторы;
- при артериальной гипертензии и сахарном диабете — ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, однако следует избегать назначения диуретиков и β -адреноблокаторов;
- при артериальной гипертензии и бронхиальной астме — диуретики и антагонисты кальция; не показаны β -адреноблокаторы;
- при артериальной гипертензии и выраженной дислипотеинемии — ингибиторы АПФ и антагонисты кальция; возможно применение блокаторов α_1 -адренорецепторов (празозина, доксazosина, теразозина).

3.14.6. Выбор основных лекарственных средств в зависимости от факторов риска

Гипотензивные средства основных групп оказывают следующее влияние на метаболизм:

- нарушение толерантности к углеводам вызывают все диуретики за исключением **индапамида** (арифона) и спиронолактона, а также β -адреноблокаторы преимущественно некардиоселективные (кроме пиндолола). В то же время ингибиторы АПФ и селективные постсинаптические α_1 -адреноблокаторы (празозин, доксazosин) улучшают показатели углеводного обмена;
- нарушение **липидного** обмена вызывают диуретики, прежде всего, **тиазидные, тиазидоподобные, петлевые** (повышают содержание в крови холестерина) и β -адреноблокаторы (увеличивают уровень **триглицеридов** в крови). Ингибиторы АПФ снижают холестеринемию, **триглицеридемию** и повышают содержание холестерина липопротеинов высокой плотности;
- антагонисты кальция не вызывают метаболических нарушений.

Выбор основных лекарственных средств в зависимости от факторов риска базируется на оценке трех факторов: нарушенной толерантности к углеводам, **дислипидемии** и значительной гипертрофии миокарда левого желудочка (рис. 1).

3.14.7. Основные новые положения стратегии медикаментозного лечения артериальной гипертензии

В 90-х годах XX века тактика лечения артериальной гипертензии гипотензивными средствами претерпела значительные изменения и может быть сформулирована следующим образом (Е. Е. Гогин, 1994; М. С. Кушаковский, 1995):

- индивидуализированная, дифференцированная терапия больных с учетом **клинико-патогенетических** особенностей артериальной гипертензии;
- отказ от жестких схем лечения, в том числе от обязательной ступенчатой терапии; возможность проведения монотерапии не только у больных с "легкими", мягкими формами артериальной гипертензии, но и у больных, нуждающихся в более интенсивном лечении;
- повышение роли ингибиторов **АПФ** и антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии и смена "иерархии" гипотензивных средств: если ранее лечение начинали с диуретика или **β -адреноблокатора** и только на поздних стадиях гипертонической болезни прибегали к **α_1 -адреноблокаторам**, антагонистам кальция, ингибиторами **АПФ**, то в настоящее время эти препараты могут быть "стартовыми", т.е. лечение может начинаться с них;
- вытеснение из числа широко используемых препаратов **клофелина, резерпина, исмелина (изобарина)**;
- использование диуретиков только в **калийсберегающем** режиме и во втором (подсобном) ряду у большинства больных;
- уточнение показаний к применению **β -адреноблокаторов** и увеличение роли в гипотензивной терапии селективных **β -адреноблокаторов**, а также **β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами**;
- обязательная оценка возможных отрицательных воздействий гипотензивных средств на факторы риска **ИБС (атерогенная дислипопроteinемия)**, толерантность к глюкозе, содержание в крови мочевой кислоты;
- обязательная оценка влияния гипотензивного препарата на обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, качество жизни;
- разработка и испытание новых перспективных гипотензивных препаратов, в частности истинных **блокаторов рецепторов к ангиотензину II (лозартан)**;
- переход при поддерживающей, неограниченно длительной терапии на препараты пролонгированного действия (принцип "один день — одна таблетка";

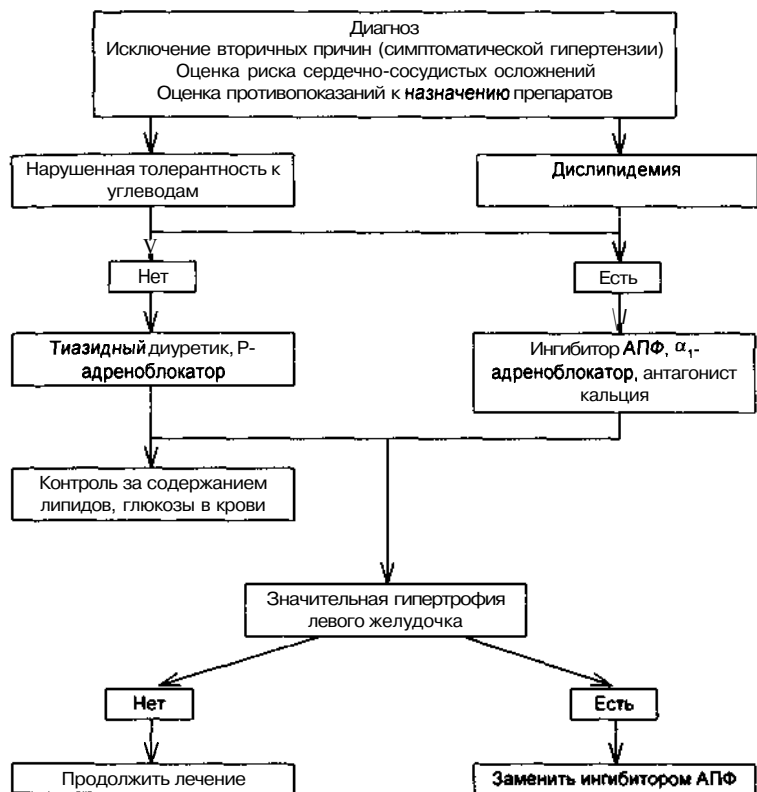


Рис. 1. Выбор гипотензивных средств при гипертонической болезни (Pinkey, Yudkin, 1994).

- назначение гипотензивной терапии с учетом суточного профиля (мониторирования) АД (см. далее).

3.14.8. Лечение гипертонической болезни у женщин в период беременности

Лечение артериальной гипертензии у беременных женщин — ответственная и сложная задача. Не менее 1/3 летальных исходов в период беременности связаны с развитием тяжелых гипотензивных состояний. Артериальная гипертензия также угрожает здоровью и жизни ребенка.

Если диастолическое АД у беременной менее 100 мм рт. ст., можно в первые два триместра беременности не применять медикаментозных гипотензивных средств и пользоваться только неме-

дикаментозными методами: рациональная психотерапия, аутотренинг, точечный массаж, фитотерапия, достаточный сон, рациональная диета. Категорически запрещаются алкоголь и курение.

При **диастолическом АД** выше 100 мм рт. ст., а у женщин с повышенным риском сосудистых осложнений и при диастолическом АД 90-95 мм рт. ст. необходимо назначение гипотензивной терапии, особенно в третьем триместре. Однако резкое снижение АД противопоказано.

По мнению Е. Е. Гогиной (1994), наиболее безопасным препаратом для развития плода является **метилдофа** (допегит) в суточной дозе от 250 до 1000 мг. Также безопасным при беременности считается **лабетолол**.

Антагонисты кальция могут использоваться только в последние месяцы беременности. В ранние сроки их назначение нежелательно в связи с тем, что они проникают через плаценту и не исключено их тератогенное влияние.

Диуретики назначают весьма осторожно и только как препараты второго ряда, при отсутствии эффекта от **метилдофы**, так как уменьшение ОЦК после лечения диуретиками снижает объем циркуляции у плода и предрасполагает к **преэклампсии**.

В отношении **β -адреноблокаторов** существует точка зрения (Butters, Kennedy, 1990), что их применение при беременности допустимо, но они снижают способность плода переносить гипоксию и, возможно, задерживают его рост.

Резерпин и препараты, его содержащие, при беременности не показаны, так как вызывают **неонатальную депрессию**. **Клонидин (клофелин)** при беременности не рекомендуется.

Ингибиторы **АПФ** при беременности не рекомендуются, они вызывают сухой кашель (как выяснилось — генетически детерминированный), который в 2 раза чаще наблюдается у женщин, а также опасны для плода, особенно в последние 2 триместра (почечная недостаточность и смерть плода).

При резком и остром повышении АД в период родов для его снижения внутривенно вводят **гидралазин** (до 5 мг струйно за 1-2 мин), а затем по 5-10 мг каждые 30 мин. Можно также внутривенно вводить **диазоксид (гиперстат)** — см. гл. "Лечение гипертонического криза", применять антагонист кальция **коринфар (кордафен)** по 0.02 г по языку, ввести внутривенно 5-6 мл 25% сернокислой магнезии (магния сульфата) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида под тщательным контролем АД (возможно угнетение дыхания!). Можно вводить внутривенно 3 мл 1% раствора **дибазола**. **Нитропруссид** натрия противопоказан из-за повышенной опасности отравления цианидом для плода.

3.14.9. Лечение "злокачественной" (быстро прогрессирующей) формы артериальной гипертензии

Злокачественная артериальная гипертензия — это синдром, характеризующийся чрезвычайно высоким и резистентным к обычной гипотензивной терапии АД, быстро прогрессирующим течением, приводящим к тяжелым нарушениям со стороны почек, головного мозга, сердца, сосудов глазного дна и летальному исходу.

По происхождению различают следующие формы злокачественной артериальной гипертензии:

- злокачественная форма гипертонической болезни (первично-злокачественная **эссенциальная** артериальная гипертензия);
- злокачественная фаза (финал) гипертонической болезни; в этой ситуации обычно медленно текущее заболевание принимает злокачественное течение;
- злокачественная артериальная гипертензия при ряде других заболеваний, вызывающих симптоматическую **гипертензию** (при паренхиматозных заболеваниях почек, поражении сосудов почек и др.).

Нелеченная гипертоническая болезнь трансформируется в злокачественную фазу приблизительно в 1 % случаев.

Лечение "злокачественной" артериальной гипертензии должно проводиться энергично, как правило в кардиологических стационарах, эффективными препаратами и в оптимальных дозах.

В арсенале гипотензивных средств обязательно должны быть современные мощные средства, такие как α_1 -адреноблокаторы (празозин), **миноксидил**, ингибиторы **АПФ**, препараты **простагландина PgE_2** (динопростон), **нитропруссид** натрия. Как правило, требуется комбинированная терапия.

При лечении "злокачественной" артериальной гипертензии используются следующие суточные дозы гипотензивных средств:

- **фуросемид** — 200-640 мг, а при развитии ХПН — до 800-1000 мг;
- **пропранолол** — 320-1000 мг (согласно данным Kincaid-Smith, 1977);
- **празозин** — 10-15 мг;
- **диазоксид** — 600-1000 мг;
- **эналаприл** — до 20-40 мг;
- **капотен** — 100-150 мг.

Монотерапия гипотензивными средствами при "злокачественной" артериальной гипертензии, как правило, мало- или неэффективна. Поэтому наиболее целесообразно использовать ком-

бинации гипотензивных средств, что, с одной стороны, повышает их эффективность, а с другой — уменьшает вероятность развития побочных явлений гипотензивной терапии.

М. С. Кушаковский (1995) рекомендует следующие сочетания гипотензивных средств (указаны суточные дозы):

а) **анаприлин** — 320 мг, **фуросемид** — 500 мг, **празозин** — 15 мг;

б) **гуанетидин** — 150 мг, **урегит** — 150 мг, **эналаприл** — 20 мг;

в) **клофелин** — 1.5 мг, **фуросемид** — 200 мг, **празозин** — 15 мг.

Может оказаться эффективной **четырёхкомпонентная** комбинация гипотензивных средств (**β -блокатор** + диуретик + антагонист кальция + **α -блокатор**) в оптимальных дозах.

При отсутствии эффекта целесообразно применять активатор калиевых каналов **миноксидил**, обладающий выраженным вазодилатирующим действием, в максимальной суточной дозе 40 мг. Применяются также внутривенное капельное введение **нитропруссид** натрия. Методика лечения **нитропруссидом** натрия изложена в гл. "Лечение гипертонического криза".

При малой эффективности вышеизложенной терапии целесообразно подключать к лечению **динопростон** (PgE_2) — 0.3 мл 0.5% спиртового раствора (т.е. 1.5 мг) растворяется в 200–400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно капельно. Курс лечения состоит из 2–4 инъекций. После лечения **динопростоном** устраняется **резистентность** к другим лекарственным средствам.

При **рефрактерности** "злокачественной" артериальной гипертензии к лечению вышеописанными методами Г. Г. Арабидзе (1987), И. Г. Ализаде, Н. Т. Караева (1993) рекомендуют использовать экстракорпоральные методы лечения (**плазмаферез**, **гемосорбцию**, **изолированную ультрафильтрацию крови**), позволяющие освободить кровь от избытка **гипертензивных** факторов и **натрия**. Применение этих методов позволяет преодолеть **рефрактерность** к гипотензивным средствам.

Если вышеизложенные лечебные мероприятия не приводят к положительным результатам в отношении течения артериальной гипертензии и почечной недостаточности, необходимо обсудить целесообразность **билатеральной нефрэктомии** с последующей трансплантацией почки.

3.14.10. О возможности проведения прерывистой медикаментозной гипотензивной терапии

Как указывалось ранее, в настоящее время **существует** точка зрения о необходимости длительной, непрерывной гипотензивной терапии гипертонической болезни. Это объясняется тем, что такая терапия, с одной стороны, уменьшает частоту развития осложнений и задерживает **прогрессирование** заболевания, с другой сторо-

ны, способствует обратному развитию гипертрофии миокарда и морфологических изменений артерий.

Так, Dunn с соавт. (1987) указывают, что гипертрофия перегородки и задней стенки левого желудочка значительно уменьшаются уже через 4 недели после начала лечения. Однако в большинстве случаев уменьшение массы сердца происходит обычно через 3 месяца после начала лечения и стабилизируется на некотором новом уровне через 18-24 месяца (Folkow, 1987).

Однако непрерывная медикаментозная гипотензивная терапия имеет и отрицательные стороны. Это определенные финансовые затраты, особенно большие при применении эффективных гипотензивных **препаратов**, получивших распространение в последние годы. Кроме того, в ряде случаев это нарушение качества жизни, обусловленное необходимостью ежедневного приема лекарств и развитием побочных явлений.

Поэтому, естественно, в последние годы стал обсуждаться вопрос о возможности прерывистой гипотензивной терапии.

В работах Asmar et al (1988), Dunn et al (1987), Schmieder (1989) показано, что масса сердца через 4 недели после отмены **антигипертензивной** терапии все еще остается сниженной, несмотря на увеличение АД и возвращение растяжимости артерий к исходной (до лечения).

В 1991 г. опубликована работа Schmieder, Rockstron и Messerli, в которой показано, что в некоторых случаях приостановка медикаментозного лечения на какой-то срок может оказаться более эффективной, чем пожизненное применение препаратов. Авторы выделили группы лиц, у которых прекращение лекарственной терапии могло бы оказаться полезным. Ступенчатое снижение или временное прекращение приема гипотензивных средств оказывает наиболее благоприятное действие на больных артериальной **гипертензией** легкой степени, которые:

- уменьшили потребление соли;
- воздерживались от чрезмерного употребления алкоголя;
- добились снижения массы тела.

Факторы, позволяющие прогнозировать положительный эффект прерывания гипотензивной терапии, представлены в табл. 25 (Schmieder et al., 1991).

3.14.11. *Хронофармакотерапия гипертонической болезни*

Величины АД значительно колеблются на протяжении суток. Суточные ("**циркадные**") ритмы АД хорошо изучены.

У больных артериальной гипертензией величины АД в дневное время образуют плато с двумя пиками в 10 и 18 ч. После 18 ч у большинства больных давление начинает снижаться и достигает

Табл. 25. Факторы, позволяющие прогнозировать положительный эффект прерывания гипотензивного медикаментозного лечения

Факторы	Степень прогнозирующей способности фактора
Низкое АД перед началом лекарственной терапии	Высокая
Минимальные признаки гипертонического поражения органа-мишени	Высокая
Молодой возраст	Средняя
Белый цвет кожи	Низкая
Небольшая масса тела	Низкая
Небольшое увеличение АД в ответ на холодную пробу	Низкая
Мероприятия, способствующие положительному эффекту прекращения фармакотерапии:	
Периодическое снижение массы тела	Высокая
Диета с низким содержанием натрия	Высокая
Ограничение потребления алкоголя	Средняя-высокая

минимума в 2-4 ч ночи. Затем АД вновь повышается, причем в 6-7 ч утра скорость его повышения значительно выражена.

Утреннее повышение и ночное снижение АД имеют большое практическое значение. В ранние утренние часы у больных артериальной гипертензией значительно выше частота инфарктов миокарда и мозговых инсультов (Muller et al., 1989). Наибольшие значения утреннего АД имеются у лиц старше 60 лет, что обусловлено высоким α -адренергическим тонусом.

У большинства больных с артериальной гипертензией АД в ночное время снижается даже без гипотензивной терапии. Однако у 15-20% больных уровень АД в ночное время существенно не изменяется. У этих больных выше риск развития мозгового инсульта (O'Brien et al., 1988), у них чаще развивается гипертрофия миокарда левого желудочка и наблюдается микроальбуминурия.

Слишком энергичное снижение АД в ночное время может спровоцировать развитие ишемии миокарда и мозга, особенно у пожилых больных с атеросклерозом церебральных артерий (Floras, 1988). В связи с вышеизложенным чрезвычайно важно знать суточный профиль и производить суточное мониторирование АД. Назначение гипотензивных средств целесообразно проводить с учетом суточных ритмов АД, т.е. осуществлять хронотерапию.

В зависимости от результатов суточного мониторирования АД выделяют следующие группы больных гипертонической болезнью (Ж. Д. Кобалаева и соавт., 1996):

- "Dippers" (отангл. dip — нырять) — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы и суточным индексом 10-22% (52-82% больных).

Суточный индекс — отношение разницы среднего дневного и ночного АД к дневному АД в %.

- "Non-dippers" — больные с недостаточным ночным падением АД и суточным индексом менее 10% (16-26% больных). Обычно это пациенты, у которых гипертоническая болезнь сочетается с нарушением толерантности к углеводам.
- "Over-dippers" — пациенты с чрезмерным падением АД ночью, у которых суточный индекс превышает 22% (около 19% больных).
- "Night-peakers" — больные с ночной гипертензией, у которых ночное АД превышает дневное, а суточный индекс имеет отрицательное значение (около 3% пациентов).

Р. М. Заславская (1988) рекомендует для решения вопроса о выборе оптимального времени назначения гипотензивного препарата провести измерение АД в 10, 14, 18, 22, 2, 6 ч. Гипотензивный препарат следует назначать за 1.5-2 ч до максимального подъема АД. При наличии второго меньшего пика АД в течение суток следует назначать добавочную дозу гипотензивного препарата, составляющую 1/4 первой дозы, также за 1.5-2 ч до этого подъема АД.

Хронотерапия значительно реже вызывает развитие побочных явлений, так как позволяет снизить дозы гипотензивных средств. Эффективность хронотерапии значительно выше по сравнению с лечением гипотензивными средствами без учета суточных ритмов АД.

В связи со спонтанным снижением АД в ночные часы при проведении гипотензивной терапии следует учитывать влияние препаратов на ночной уровень АД, так как слишком сильное снижение АД в ночное время может ухудшить кровоснабжение миокарда и головного мозга.

По данным Tochikubo et al. (1991), наибольшее снижение АД в ночное время вызывают антагонисты кальция, затем (в порядке снижения эффекта) ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы без собственной симпатомиметической активности, α - и β -адреноблокатор лабетолол, β -адреноблокаторы с собственной симпатомиметической активностью и, наконец, **адренергические** ингибиторы центрального действия (т.е. **α_2 -агонисты** центрального действия — **клофелин, допегит** и др.). Эффективно снижают скорость роста АД в утренние часы **исрадиксин** и **доксазозин** (Б. А. Хапаев, 1995).

4. Улучшение церебрального кровотока (лечение цереброангиокорректорами)

Церебральная гемодинамика при гипертонической болезни нарушается неоднозначно. Для выявления этих нарушений может быть использована **реоэнцефалография**.

Наиболее часто (в 45% случаев) отмечается уменьшение амплитуды **реоэнцефалографических** кривых, что косвенно свидетельствует о снижении церебрального кровотока вследствие высокого тонуса крупных и мелких артериальных сосудов мозга при нормальном венозном оттоке ("спастический тип" нарушения гемодинамики).

У 20% больных гипертонической болезнью имеется преимущественное снижение венозного оттока крови при наличии удовлетворительного артериального кровенаполнения и нормального или (чаще) пониженного тонуса крупных и мелких церебральных артерий. У 15% больных гипертонической болезнью на **реоэнцефалограмме** выявляется сочетание нарушения в виде снижения артериального кровенаполнения, повышения тонуса крупных и мелких мозговых артерий и затруднения венозного оттока.

При **"спастическом" типе** нарушения мозговой гемодинамики целесообразно подключение к гипотензивной терапии спазмолитиков: папаверина, **но-шпы**. В качестве гипотензивных средств можно рекомендовать антагонисты кальция.

При **нарушении венозного оттока** из головного мозга рекомендуются препараты, повышающие тонус церебральных вен: небольшие дозы кофеина (0.02-0.03 г на 1 прием при интенсивных головных болях), магния сульфат, диуретики, β -адреноблокаторы.

При **смешанном типе** нарушений церебральной гемодинамики показаны кавинтон, циннаризин, а из гипотензивных средств — клофелин (гемитон, клонидин), препараты раувольфии.

5. Лечение осложнений гипертонической болезни

Наиболее важными и частыми осложнениями гипертонической болезни являются гипертонические кризы, левожелудочковая недостаточность, застойная недостаточность кровообращения, хроническая почечная недостаточность. Лечение этих осложнений описано в соответствующих главах руководства. Лечение нарушений мозгового кровообращения излагается в руководствах по лечению болезней нервной системы.

6. Экстракорпоральное и хирургическое лечение

Экстракорпоральная терапия гипертонической болезни производится, как правило, при чрезвычайно тяжелом течении заболевания, "злокачественной" форме, когда комбинированная медикаментозная терапия неэффективна.

Из методов экстракорпоральной терапии используются **плазмаферез**, низкообъемная **гемофильтрация**, изолированная ультрафильтрация.

Плазмаферез — применяется в комплексе с медикаментозным лечением, выполняются 2-4 сеанса. Плазмаферез стойко снижает АД у большинства больных с высокой **резистентностью** артериальной гипертензии к лечению. После сеансов **плазмафереза** увеличивается чувствительность больных к медикаментозной терапии, что позволяет снизить дозу гипотензивных средств.

Возможно сочетанное применение плазмафереза и **гемосорбции**. Уже после однократного проведения этого вида лечения систолическое АД снижается в среднем на 57,8 мм рт. ст., диастолическое — на 27 мм рт. ст. (Л. Ф. Коноплева и соавт., 1992).

Низкообъемная гемофильтрация — осуществляется с использованием полиамидного **фиброволоконного гемофильтра** (толщина мембраны 50 мкм, площадь рабочей поверхности 1 м²). Кровоток осуществляется по вено-венозному контуру со скоростью 200-250 мл/мин с сосудистым доступом через бедренную и локтевую вены.

После фильтрации кровь возвращается больному в замещающем растворе **Рингера**. За сеанс объем **гемофильтрата** составляет около 7-7,5 л, объем замещающего раствора — около 6,2-6,6 л. Метод отчетливо снижает АД и азотемию, корригирует вторичный **гиперальдостеронизм**, повышает диурез и натрийурез.

Изолированная ультрафильтрация крови — применяется преимущественно при лечении рефрактерной артериальной гипертензии, часто осложняющейся сердечной недостаточностью.

А. Ю. Заруба с соавт. (1987) рекомендуют в этих случаях проводить изолированную ультрафильтрацию крови в течение 1-9 ч при скорости ультрафильтрации 12-24 мл/мин, трансмембранном давлении 100-400 мм рт. ст. Метод не только убирает избыточную жидкость, но и значительно повышает чувствительность к гипотензивной терапии, устойчиво компенсирует сердечную недостаточность.

Механизм положительного эффекта экстракорпоральной терапии при артериальной гипертензии заключается в удалении из крови избытка **прессорных факторов**, натрия, воды, коррекции вторичного **гиперальдостеронизма**.

7. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение играет существенную роль в комплексной терапии больных гипертонической болезнью.

В санатории следует направлять пациентов с начальными стадиями заболевания, которым показаны курсы немедикаментозного лечения, а также больных гипертонической болезнью, получающих медикаментозное лечение с уже отработанной поддерживающей дозой гипотензивного препарата, для дополнительного лечения немедикаментозными методами.

Показания к санаторно-курортному лечению больных гипертонической болезнью:

- I и II стадии заболевания с медленно прогрессирующим течением при отсутствии сосудистых кризов, выраженных поражений артерий мозга, сердца, почек, расстройств ритма и проводимости, при недостаточности кровообращения не выше II стадии. Этим группам больных поводится лечение на климатических, бальнеологических курортах и в местных кардиологических санаториях;
- III стадия заболевания в фазе компенсации без тяжелых сосудистых кризов, при отсутствии значительных нарушений коронарного кровообращения и функции почек, при недостаточности кровообращения не выше II стадии. Указанным группам больных разрешается лечение только в местных кардиологических санаториях

Рекомендуются следующие санатории и курорты:

- бальнеологические: с радоновыми водами (**Белокуриха**, **Пятигорск**, **Цхалтубо**, **Белая Церковь**); с сероводородными водами (**Кемери**, **Пятигорск**, **Сергиевские Минеральные Воды**, **Сочи**); с **хлоридными** натриевыми водами (**Друскининкай**, **Летцы**, **Нарочь**); с **йодобромными** и сульфатными водами (**Усть-Качка**); с углекислыми ваннами (**Арзни**, **Боржоми**, **Кисловодск**);
- климатические и бальнеологические: приморские (**Алушта**, **Калининградская группа курортов — Зеленоградск**, **Отрадное**, **Светлогорск**; **Ленинградский курортный район — Репино**, **Сестрорецк**; **Новый Афон**, **Одесса — Аркадия**; **Феодосия**; **Южный Берег Крыма**; **Паланга**; **Юрмала**);
- лесные, равнинные: **Боровое** (санаторий **“Щучинский”**), **Карпаты**, **Сигулда**, **Славяногорск**.

Курорты и санатории Республики Беларусь, рекомендуемые для лечения больных гипертонической болезнью:

- санаторий "Буг" в **Жабинковском** районе Брестской области; основные лечебные факторы: целебный лесостепной климат, **бальнеотерапия**, физиолечение, лечебное питание;
- санаторий "**Васильевка**" в Гомельском районе; основные лечебные факторы: бальнеотерапия (минеральные, углекислые, **йодобромные** ванны), благоприятный климат, физиолечение, лечебное питание;
- курорт "Полесье" в Ивацевичском районе Брестской области; основные лечебные факторы: климат, физиолечение, лечебное питание, **ЛФК**;
- санаторий "**Россь**" в Гродненской области; основные лечебные факторы: климат, лечебное питание, физиолечение, **бальнеотерапия**;
- санаторий "**Ченки**" в Гомельской области; основные лечебные факторы: бальнеотерапия (**хлоридно-натриевая** минеральная вода, содержащая ионы брома, йода), физиолечение, благоприятный климат, лечебное питание;
- санаторий "**Летцы**" в Витебской области; основные лечебные факторы: бальнеотерапия (хлоридно-натриевая минеральная вода), физиолечение, лечебное питание, **ЛФК**.

Основными лечебными факторами, используемыми в санаториях и на курортах, являются:

- климат;
- **бальнеолечение**;
- физиолечение;
- **ЛФК** и физические тренировки;
- массаж;
- фитотерапия;
- лечебное питание.

Противопоказания к санаторно-курортному лечению больных гипертонической болезнью:

- гипертоническая болезнь III стадии с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом, с выраженным **нефроангиосклерозом**, недостаточностью кровообращения II-III стадий, тяжелыми нарушениями сердечного ритма, выраженной ретинопатией;
- сопутствующая ишемическая болезнь сердца, сопровождающаяся частыми приступами стенокардии напряжения и покоя, явлениями левожелудочковой недостаточности;
- **тромбоэмболические** состояния.

8. Диспансеризация больных гипертонической болезнью

Начиная с момента обнаружения повышенного АД, а также с установления диагноза гипертонической болезни больной должен находиться под регулярным наблюдением. Частота осмотров определяется величиной АД, видом терапии, быстротой наступления терапевтического эффекта, характером развивающихся побочных явлений при медикаментозном лечении.

Согласно приказу № 65 Министра здравоохранения Республики Беларусь от 24.05.95 "О мерах по выявлению, динамическому наблюдению и лечению больных гипертонической болезнью", рекомендуется следующая периодичность осмотров.

1. При пограничной артериальной **гипертензии** и гипертонической болезни I стадии — 1 раз в год, при гипертонической болезни II стадии — 2 раза в год. Наряду с общеклиническим исследованием больного в указанные сроки проводят также лабораторные исследования (общий анализ мочи, крови, анализ крови на содержание глюкозы, **триглицеридов**, креатинина, мочевины), электрокардиографию, больной осматривается окулистом (исследование остроты зрения, осмотр глазного дна).
2. Контроль за эффективностью немедикаментозных методов лечения при пограничной артериальной гипертензии и гипертонической болезни I стадии необходимо проводить не реже 1 раза в год. При назначении больным гипертонической болезнью I стадии медикаментозного лечения в процессе подбора поддерживающей дозы гипотензивного препарата — контроль не реже 1 раза в год. Профилактические курсы лечения подобранными препаратами назначаются этой группе больных 2-3 раза в год с соответствующим контролем за уровнем АД.
3. При подборе поддерживающей дозы гипотензивных средств у больных гипертонической болезнью II и III стадий необходимо проводить контроль каждые 2 недели. При стабилизации АД и хорошей переносимости препаратов дальнейший контроль в первые 6 месяцев осуществляется 1 раз в месяц, в последующем — 1 раз в 2 месяца. В указанные сроки осуществляется общеклинический осмотр больных и выполняются указанные выше лабораторные исследования, записывается ЭКГ, больной осматривается окулистом. Лечение больных гипертонической болезнью II-III стадий должно быть непрерывным со снижением доз препаратов до минимальных в периоды улучшения состояния.

В период диспансерного наблюдения решаются также вопросы о показаниях к санаторно-курортному лечению, трудоспособности больных.

Основными лечебно-оздоровительными мероприятиями при диспансеризации больных гипертонической болезнью являются:

- обучение навыкам здорового образа жизни;
- устранение факторов риска ИБС и гипертонической болезни;
- ограничение в пище соли и насыщенных жиров;
- психотерапия;
- физиотерапия и ЛФК в отделении восстановительного лечения;
- трудовые рекомендации;
- продолжение медикаментозной гипотензивной терапии при гипертонической болезни II-III стадий в индивидуально подобранном режиме;
- санаторно-курортное лечение;
- оздоровление в санатории-профилактории.

Лечебно-оздоровительные мероприятия осуществляются терапевтом, **врачом-реабилитологом** и психотерапевтом.

Диспансеризацию больных гипертонической болезнью осуществляет терапевт. Кардиолог, офтальмолог, психоневролог осматривают больного не реже 1 раза в год, а эндокринолог и уролог — по показаниям.

9. Временная нетрудоспособность больных гипертонической болезнью

Основанием для временной нетрудоспособности больных гипертонической болезнью являются:

- обострение заболевания;
- развитие гипертонического криза;
- нарушение мозгового кровообращения.

Продолжительность временной нетрудоспособности определяется характером и тяжестью обострения или криза, наличием нарушений мозгового кровообращения, стадией заболевания и степенью функциональных нарушений.

Согласно приказу № 65 Министра здравоохранения Республики Беларусь от 24.5.1995, ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при кризах и обострениях гипертонической болезни составляют:

- криз I типа при гипертонической болезни I стадии — 3-10 дней;

- криз I типа при гипертонической болезни II стадии — 5-10 дней;
- криз II типа (средней тяжести) при гипертонической болезни II стадии — 8-20 дней;
- криз II типа (тяжелый) при гипертонической болезни II стадии — 18-25 дней;
- криз II типа при гипертонической болезни III стадии — 18-21 день;
- при одиночных кризах II типа при II стадии гипертонической болезни временная нетрудоспособность в амбулаторных условиях составляет 8-10 дней, при повторных кризах необходимо стационарное лечение, временная нетрудоспособность удлинняется до 18-20 дней;
- при обострении гипертонической болезни I стадии лечение проводится в амбулаторных условиях, временная нетрудоспособность составляет 4-5 дней; при обострении более 3 раз за 6 месяцев сроки временной нетрудоспособности удлиняются до 10-14 дней;
- при лечении обострения гипертонической болезни II стадии в амбулаторных условиях временная нетрудоспособность не превышает 12-14 дней. При повторных обострениях в течение года показано лечение в стационаре, общий срок временной нетрудоспособности, включая стационар, составляет 18-21 день.

Больные III стадией гипертонической болезни, как правило, имеют признаки стойкой нетрудоспособности и являются инвалидами III или II группы, а при тяжелых осложнениях гипертонической болезни (обширный инсульт с выраженными стойкими параличами, нарушениями речи, невозможностью самообслуживания, тяжелая хроническая почечная недостаточность вследствие гипертонического **нефроангиосклероза**) — даже I группы.

Больным гипертонической болезнью I стадии не рекомендуется, а больным со II стадией противопоказана работа, связанная со значительным физическим напряжением, пребыванием в неблагоприятных метеорологических и производственных условиях (в жарком, влажном, холодном, сыром помещении, при производственном шуме, вибрациях, ночных сменах, дежурствах).

Рекомендуется трудоустройство через ВКК. Если освобождение от неблагоприятных условий влечет за собой потерю профессии, показано направление больного на консультацию в БНИИ-ЭТИН.

Показаниями для направления на медико-профессиональный этап реабилитации являются:

- риск потери профессии;

- » возраст (мужчины — до 55 лет, женщины — до 50 лет);
- нуждаемость в экспертизе профессиональной пригодности;
- нуждаемость в подборе профессии;
- наличие психологической установки на труд (желание работать).

В БНИИЭТИН направляются больные с риском инвалидности, имеющие временную нетрудоспособность не менее 2,5 месяцев и инвалиды со сроком инвалидности не более 1 года, у которых в результате положительной динамики в течение заболевания появилась возможность вернуться к труду, но в то же время сохраняются препятствия для работы по основной профессии. Это лица трудоспособного возраста (мужчины до 55 лет и женщины до 50 лет) с риском потери профессии или с ее потерей, благоприятным клинико-трудовым прогнозом и активным отношением к восстановлению профессиональной трудоспособности и здоровья.

Основные направления профилактики гипертонической болезни:

- пропаганда и соблюдение здорового образа жизни;
- борьба с гиподинамией;
- создание оптимального психоэмоционального окружения;
- создание оптимальных условий труда, быта;
- отказ от курения, злоупотребления алкоголем, солью;
- поддержание нормальной массы тела.

Лечение симптоматических артериальных гипертензии

Согласно Г. Г. Арабидзе (1992), симптоматические артериальные гипертензии разделяются на пять основных групп.

1. Почечные артериальные гипертензии:

- врожденные аномалии почек и их сосудов — гипоплазия, дистопия, гидронефроз, поликистоз, галето- и подковообразная патологически подвижная почка, атрезия и гипоплазия почечных артерий, их аневризмы, **артериовенозные фистулы**;
- приобретенные заболевания почек — диффузный гломеруло-нефрит, хронический пиелонефрит, **амилоидоз** почек, диабетический **гломерулосклероз**, системные **васкулиты**, инфаркты почек, туберкулез, опухоли;
- приобретенные поражения магистральных почечных артерий — атеросклероз, **кальциноз**, тромбоз, эмболия, **фибромышеч-**

ная дисплазия, артериоартериит, аневризмы, эндартериит, рубцы, гематомы, опухоли, сдавливающие магистральные почечные артерии, стенозы и тромбозы почечных вен.

2. Артериальная гипертензия, обусловленная поражением сердца и крупных артериальных сосудов:

- коарктация аорты;
- атеросклероз;
- стеноз позвоночных и сонных артерий;
- недостаточность клапана аорты;
- полная атриовентрикулярная блокада.

3. Артериальная гипертензия при эндокринных заболеваниях:

- феохромоцитомы;
- болезнь и синдром Иценко-Кушинга;
- первичный гиперальдостеронизм;
- токсический зоб;
- врожденная гиперплазия надпочечников;
- акромегалия;
- гиперпаратиреоз.

4. Артериальная гипертензия при заболеваниях центральной нервной системы:

- энцефалит;
- полиомиелит;
- опухоли головного мозга;
- травмы головного мозга.

5. Артериальная гипертензия при сочетанных поражениях:

- поражение наддуговых и почечных артерий, паренхимы почек и ее магистральных артерий;
- поражение почек и надпочечников;
- сочетанные паренхиматозные заболевания почек;
- сочетание гипертонической болезни с атеросклеротическим стенозом почечной артерии.

Кроме того, возможно развитие артериальной гипертензии при отравлениях свинцом, таллием, кадмием, при употреблении лекарственных средств — глюко- и минералокортикоидных препаратов, индометацина, гормональных контрацептивов, аноректиков и других, при полицитемии, недостаточности кровообращения

("застойная" гипертензия), при хронических обструктивных заболеваниях легких.

В лечении симптоматической артериальной гипертензии основная роль принадлежит этиологическому лечению, т.е. лечению основного заболевания, которое привело к артериальной гипертензии.

Лечение наиболее распространенных заболеваний, вызывающих развитие симптоматической артериальной гипертензии, и особенности лечения гипертензии при них изложены во 2-м томе "Руководства" (см. разделы "Лечение эндокринных заболеваний", "Лечение ревматических и системных заболеваний соединительной ткани", "Лечение болезней почек").

При артериальной гипертензии, возникшей вследствие паренхиматозных заболеваний почек, наиболее предпочтительны ингибиторы АПФ, которые задерживают прогрессирование почечной недостаточности, уменьшают выраженность протеинурии. При почечной недостаточности важное значение имеет применение диуретиков. Однако при клубочковой фильтрации ниже 30-40 мл/мин тиазидные диуретики становятся неэффективными, вместо них следует применять петлевые.

Лечение вазоренальной гипертензии (т.е. артериальной гипертензии, обусловленной патологией сосудов почек) осуществляется прежде всего хирургическим путем. Производится реконструктивная операция главным образом при одностороннем и двустороннем ограниченном и аорторенальных поражениях. Нефрэктомия при поражении почечной артерии показана при односторонних (изолированный, ограниченный, аорторенальный варианты) заболеваниях почечных артерий, когда невозможно проведение реконструктивных операций, при одностороннем стенозе магистральной почечной артерии в сочетании с паренхиматозным заболеванием или аномальным развитием почки на стороне стеноза.

В последние годы применяют также внутрисосудистую баллонную ангиопластику стенозированных участков артерии.

Для симптоматического лечения вазоренальной гипертензии могут быть использованы β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ. Следует помнить, что ингибиторы АПФ противопоказаны при артериальной гипертензии вследствие двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза почечной артерии у больных с единственной почкой. В этих ситуациях ингибиторы АПФ способствуют ухудшению функционального состояния почек. У таких больных исходно увеличенная активность ренин-ангиотензиновой системы, повышая тонус эфферентных артериол, обеспечивает достаточную величину клубочковой фильтрации, а усиление тонуса артериол внепочечных областей уравнивает стенозирование просвета почечных артерий и обеспечивает достаточный почечный кровоток. Снижение под влиянием ингибиторов АПФ синтеза ангиотензина II устраняет компенсирующее влияние этих факторов, ухудшает перфузию почек и снижает их функцию.

Лечение гипертонического криза

Гипертонический криз — клинический синдром, характеризующийся внезапным и бурным обострением гипертонической болезни или симптоматической артериальной **гипертензии**, резким повышением артериального давления до индивидуально высоких **величин**, субъективными и объективными проявлениями церебральных, сердечно-сосудистых и общевегетативных нарушений.

Основные *факторы, приводящие к развитию* гипертонических кризов:

- психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- чрезмерное **употребление** поваренной соли;
- изменение погоды и колебания атмосферного давления; гипертонические кризы чаще регистрируются в весенне-осенние месяцы, реже — зимой и летом; к метеовлияниям более чувствительны больные с неврозами, **астено-невротическими** реакциями, страдающие остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника;
- повторяющиеся эпизоды ишемии мозга (преимущественно у лиц пожилого возраста за счет недостаточности кровотока в **вертебрально-базиллярном** бассейне, например, утренние гипертонические кризы при неудобном положении головы во время сна);
- воздействие инфекционных заболеваний (во время эпидемий гриппа частота гипертонических кризов возрастает);
- прекращение приема **клофелина** после лечения оптимальными дозами в течение 3 месяцев и дольше;
- внезапная отмена длительно применявшихся **симпатолитиков (допегита, изобарина** и др.), что приводит к резкому повышению чувствительности α_1 -адренорецепторов **резистивных** сосудов к **катехоламинам**;
- введение диуретиков больному феохромоцитомой.

Наиболее важными *патогенетическими факторами* гипертонических кризов являются:

- гиперактивация **симпатoadреналовой** системы;
- острая или постепенно нарастающая задержка ионов натрия и воды;
- активация кальциевого механизма **гладкомышечных** клеток артерий и **артериол**;
- активация **системы ренин-ангиотензин II-альдостерон**.

Основные *диагностические критерии* гипертонического криза:

- относительно внезапное начало (от нескольких минут до нескольких часов);
- индивидуально высокий уровень АД, причем, как правило, **диастолическое** АД превышает 120 мм рт. ст. В зависимости от того, как изменяются крайние величины АД, гипертонические кризы бывают изолированными систолическими и **систо-диастолическими** (М. С. Кушаковский, 1995). Изолированные систолические гипертонические кризы отличаются резкими подъемами систолического АД (выше 220-230 мм рт. ст.) при сохранении нормального или даже пониженного **диастолического** АД (60-90 мм рт. ст.). Систолические гипертонические кризы наблюдаются у лиц пожилого возраста с атеросклерозом аорты, при полной **атриовентрикулярной** блокаде, **коарктации** аорты, недостаточности клапана аорты. **Систо-диастолические** гипертонические кризы характеризуются резким повышением как систолического, так и **диастолического** давления до индивидуально высоких значений (существует четкая индивидуальная толерантность и чувствительность к величинам АД). Возможно, развитие криза и при сравнительно небольшом подъеме АД, который для данного больного является весьма значительным, а для других больных это может быть хорошо переносимый уровень АД. Это обусловлено снижением у больных "порога энцефалопатии", т.е. ослабления механизма **ауторегуляции** мозгового кровотока (М. С. Кушаковский, 1995);
- жалобы церебрального характера (интенсивная головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушение зрения, **преходящая** слепота, двоение в глазах, мелькание "мушек" перед глазами); эти явления свидетельствуют об остро возникшей энцефалопатии. Очаговая мозговая симптоматика выражена умеренно при нейровегетативной и более значительно при отечной форме гипертонического криза и заключается в онемении рук, лица, снижении болевой чувствительности в области лица, губ, языка, ощущении ползания мурашек, легкой слабости в **дистальных** отделах рук. Возможны преходящие **гемипарезы** (до одних суток), кратковременная афазия, судороги;
- жалобы **кардиального** характера (боль в области сердца, сердцебиения, ощущение перебоев, возможно появление одышки);
- жалобы невротического характера и признаки **вегетативной** дисфункции (**ознобоподобный** тремор, чувство страха, раздражительность, потливость, иногда чувство жара, жажда, в конце криза — учащенное, обильное мочеиспускание с выделением светлой мочи).

При сочетании внезапного повышения АД с интенсивной головной болью диагноз гипертонического криза **вероятен**, при наличии остальных вышеизложенных жалоб в сочетании с повышением АД до индивидуально высоких величин — несомненен.

Существуют различные классификации гипертонических кризов, но с клинической точки зрения, а также в целях оказания эффективной помощи наиболее целесообразно гипертонические кризы разделить на две большие группы (**Gifford et al.**, 1991).

1. Криз I — при состояниях, требующих немедленного снижения АД (в течение 1 часа):

- гипертоническая энцефалопатия;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- острое расслоение аорты;
- эклампсия;
- посткоронарный артериальный обходной анастомоз;
- некоторые случаи **гипертензии**, сочетающиеся с повышением уровня циркулирующих в крови **катехоламинов** (**феохромоцитома**, **гипертензия** при синдроме отмены **клонидина**, **пища** и **препараты**, взаимодействующие с ингибиторами **моноаминоксидазы**, инъекции или **пероральный** прием **симпатомиметиков**, **кокаина**);
- гипертензия при **внутричерепном** кровоизлиянии;
- острое **субарахноидальное** кровоизлияние;
- острые инфаркты (инсульты) мозга;
- нестабильная стенокардия или острый период инфаркта миокарда.

2. Криз II — при состояниях, требующих снижения АД в течение 12-24 ч:

- высокая **диастолическая** гипертензия (140 мм рт. ст.) без осложнений;
- злокачественная артериальная гипертензия без осложнений;
- гипертензия в послеоперационном периоде.

1. Экстренное купирование гипертонического криза

Экстренное купирование гипертонического криза производится при состояниях, обозначенных **Gifford** как *криз I*, т.е. в ситуациях, угрожающих жизни больного. Наиболее часто — это:

- судорожная форма гипертонического криза (**острая** крайне тяжелая гипертоническая энцефалопатия);
- гипертонический криз при **феохромоцитоме**;
- гипертонический криз при инфаркте миокарда, геморрагическом инсульте, отеке легких, расслаивающей аневризме аорты.

Программа экстренного купирования гипертонического криза предполагает снижение АД в течение 1 ч на 25-30% по сравнению с исходным. Это позволяет уменьшить опасность развития необратимых изменений со стороны головного мозга и внутренних органов и смерти больного. Больные должны госпитализироваться в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Для экстренного купирования гипертонического криза применяется, как правило, внутривенное введение активных гипотензивных препаратов с переходом в дальнейшем на прием внутрь эффективных лекарственных средств.

1.1. Натрия нитропруссид

Натрия нитропруссид — артериальный и венозный **вазодилатор** прямого действия. Baird (1992) считает его средством выбора при состояниях, требующих экстренной помощи, а также практически при всех формах гипертонических кризов. Он быстро снижает АД, его дозу в процессе инфузии легко регулировать, действие прекращается в течение 5 мин после окончания введения. Препарат вводится внутривенно капельно, дозу препарата лучше всего титровать с помощью специального дозатора. Во время введения натрия **нитропруссид**а необходимо производить мониторинг артериального АД или часто его измерять.

50 мг натрия нитропруссид растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы (концентрация 200 **мкг/мл**). Начальная скорость введения составляет 0.5 **мкг/кг/мин** (т.е. примерно 10 мл/ч — 3-4 капли в минуту), скорость введения постепенно повышают, пока не будет достигнут нужный уровень АД. Как правило, достаточна скорость введения 1-3 **мкг/кг/мин** (6-18 капель в минуту). Максимальная скорость введения — 10 **мкг/кг/мин**.

Гипотензивное действие наступает немедленно, длительность действия — 3-5 мин после окончания инфузии.

Превышение дозы натрия нитропруссид, инфузия его, продолжающаяся более 24 ч, почечная недостаточность способствуют накоплению токсичного метаболита натрия нитропруссид — **тиоцианата**. Токсическое действие **тиоцианата** проявляется шумом в ушах, тошнотой, рвотой, головокружением, одышкой, нарушением зрения, атаксией, обмороком, бредом. При длительном введении натрия нитропруссид необходим мониторинг уровня тиоцианата в крови (его концентрация не должна превышать 10 **мг%**).

При отравлении **тиоцианатом** внутривенно вводят тиосульфат, а в тяжелых случаях применяют гемодиализ.

1.2. Нитроглицерин

Нитроглицерин — прямой **вазодилатор**, восполняет дефицит **эндотелиального** сосудорасширяющего фактора (азота оксида), что обуславливает сосудорасширяющий эффект. Назначается внутривенно капельно в случаях, когда применение натрия **нитропруссид**а имеет относительные противопоказания (тяжелая **ИБС**, выраженная печеночная или почечная недостаточность), а также у больных с острой коронарной недостаточностью (инфаркт миокарда, нестабильная **стенокардия**), **левожелудочковой** недостаточностью.

4 мл 1% раствора нитроглицерина растворяются в 400 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (концентрация 100 **мкг/мл**). Начальная скорость внутривенного капельного введения — 4 капли в минуту (25 **мкг/мин**), затем скорость введения увеличивается на 2 капли в минуту каждые 5-10 мин до достижения оптимального уровня АД. Скорость введения может достигать 16-20 капель в минуту (100-125 **мкг/мин**) и даже больше (до 200 **мкг/мин** по Baird).

Гипотензивное **действие** начинает проявляться через несколько секунд после начала внутривенного вливания, продолжительность действия — 15-20 мин после окончания введения.

1.3. Лабеталол

Лабеталол — некардиоселективный вазодилатирующий β -адреноблокатор, блокирующий одновременно и α_1 -адренорецепторы. Вводится внутривенно **струйно** в дозе 20 мг в течение 2 мин, в дальнейшем повторяется внутривенное струйное введение по 20-80 мг каждые 10 мин до получения оптимального гипотензивного эффекта (максимальная общая доза — 300 мг). Максимальное действие препарата развивается в течение 5 мин. Длительность действия **лабеталола** может достигать 5-8 ч. При необходимости применяют постоянную внутривенную инфузию со скоростью 1-2 мл/мин. Перед началом внутривенного вливания следует развести 200 мг препарата в 200 мл 5% раствора глюкозы.

При внутривенном введении лабеталола может наблюдаться **ортостатическая** гипотензия, поэтому лечение проводится в положении лежа. После окончания внутривенного введения можно перейти на прием препарата внутрь, но только тогда, когда после прекращения инфузии АД начинает повышаться в положении лежа. Начальная доза при приеме внутрь составляет 200 мг, далее — по 200-400 мг через 6-12 ч в зависимости от уровня АД.

1.4. Эсмолол

Эсмолол — селективный β -адреноблокатор кратковременного действия, применяется для экстренного купирования гипертонических кризов, начальная доза составляет 500 мкг/кг в течение 1 мин, далее — 50-300 мкг/кг/мин. Гипотензивное действие препарата проявляется сразу с началом инфузии.

1.5. Диазоксид

Диазоксид (гиперстат) — артериоларный вазодилататор, вводится внутривенно медленно в начальной дозе 75 мг (5 мл). При отсутствии гипотензивного эффекта через 5-10 мин препарат вводят в дозе 100 мг и повторяют введение в той же дозе каждые 10 мин, пока АД не снизится до оптимального уровня, при этом суммарная доза не должна превышать 600 мг. Возможно внутривенное капельное введение **диазоксид** со скоростью 15-30 мг/мин в течение 20-30 мин. Препарат начинается свое действие через 1-3 мин после введения, продолжительность гипотензивного действия может составлять 4-24 ч.

Побочные эффекты диазоксид связаны с нестабильностью его гипотензивного действия, что может привести к чрезмерному снижению АД. Возможны развитие гипергликемии, нарушение родовой деятельности, уменьшение диуреза.

Противопоказано назначение диазоксид при отеке легких, острой коронарной недостаточности, ишемии головного мозга, расслаивающей аневризме аорты, тяжелых формах сахарного диабета.

1.6. Гидралазин

Гидралазин (апрессин, непрессол) — артериоларный вазодилататор, значительно уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД и активации симпатической нервной системы.

Гидралазин вводят внутривенно капельно в дозе 25 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, контролируя уровень АД и частоту сокращений сердца. Реже **гидралазин** вводят внутривенно **струйно** (12.5-25 мг) в течение 5 мин. Действие препарата проявляется через 10-20 мин, длительность гипотензивного эффекта колеблется от 2 до 6 ч.

При внутривенном введении **гидралазина** возможны побочные явления: тошнота рвота, редко — развитие приступа стенокардии.

Применение гидралазина противопоказано при инфаркте миокарда, приступе стенокардии.

1.7. Клонидин

Клонидин (клофелин) — агонист α_2 -адренорецепторов ЦНС, тормозит симпатическую импульсацию из сосудодвигательного центра, что снижает ОПСС, АД, ЧСС.

Для купирования гипертонического криза клофелин вводится внутривенно в дозе 1 мл 0.01% раствора в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5-7 мин. Начало гипотензивного эффекта — через 3-6 мин, длительность действия — около 2 ч.

Возможно введение 1 мл **клонидина** внутримышечно. В этом случае гипотензивный эффект развивается через 30-60 мин, длительность действия — около 2 ч.

Побочные действия **клофелина** при парентеральном введении: сухость во рту, сонливость, при внутривенном введении возможно кратковременное повышение АД за счет первоначальной стимуляции периферических α_1 -рецепторов.

1.8. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы блокируют как симпатические, так и парасимпатические ганглии, вызывают снижение АД за счет уменьшения тонуса **артериол** и вен. Вследствие парасимпатической блокады **Ганглиоблокаторы** подавляют перистальтику кишечника и желчного пузыря, нарушают аккомодацию, слюноотделение.

Триметафан (арфонад) — оказывает быстрое и контролируемое гипотензивное действие. Применяется только внутривенно капельно (250 мг препарата растворяют в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида). Инфузию начинают со скорости 1 мг (1 мл) в минуту (т.е. 20 капель в минуту), постепенно скорость увеличивается под постоянным контролем за артериальным давлением, но не более чем до 6 мг/мин (опасность угнетения дыхания!).

Гипотензивное действие препарата начинается сразу, в течение первой минуты введения, и заканчивается с прекращением внутривенного капельного вливания.

Побочные эффекты **триметафана**: сухость во рту, нарушения зрения, задержка мочеиспускания, а при быстром введении — выраженная артериальная **гипотензия** и угнетение дыхания.

Противопоказано применение триметафана при беременности, после операций на брюшной полости, **феохромоцитоме**, остром нарушении мозгового кровообращения, тяжелой почечной недостаточности.

Пентамин — ганглиоблокатор, оказывающий более продолжительное действие, чем триметафан, поэтому реже применяется при гипертоническом кризе.

Препарат вводится внутривенно в количестве 0.5-1 мл 5% раствора (25-50 мг) в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы в течение не менее 5 мин. Действие препарата начинается через 5-15 мин, но достигает максимума

через 30 мин. После введения **пентамина** надо не менее 2 ч находиться в горизонтальном положении во избежание **ортостатического коллапса**.

Противопоказания и побочные эффекты те же, что и у **триметафана**.

В настоящее время **ганглиоблокаторы**, **диазоксин**, **гидралазин** редко применяются для купирования гипертонического криза, но при отсутствии других средств можно воспользоваться и этими препаратами.

1.9. Метилдофа

Метилдофа — агонист α_2 -адренорецепторов центральной нервной системы. Может применяться для купирования гипертонических кризов в виде внутривенных инфузий 250-500 мг через каждые 6 ч. Начало гипотензивного эффекта — через 1-3 ч, длительность — около 6-10 ч.

1.10. Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ могут применяться для купирования гипертонического криза в виде внутривенной инфузий.

Каптоприл (**капотен**) — вводится внутривенно (болюс) 0.5-1 мг/кг. Гипотензивный эффект наступает через 3-5 мин и продолжается около 4 ч. Гипотензивное действие препарата проявляется также через 10 мин при **сублингвальном** приеме 25-50 мг, но продолжительность действия в этом случае составляет около 1 ч. Для экстренного купирования гипертонического криза **сублингвальное** применение **каптоприла** используется реже в связи с меньшей эффективностью.

Эналаприл — применяется внутривенно по 0.625-1.25 мг через каждые 6 ч. Гипотензивное действие начинается через 15-60 мин и продолжается около 6 ч.

1.11. Фуросемид

Фуросемид — мощный петлевой диуретик, оказывает выраженное диуретическое и гипотензивное действие. Применяется преимущественно при "отечной" форме гипертонического криза. Вводится внутривенно **струйно** в дозе 40-180 мг. Гипотензивное действие препарата начинается через 15-30 мин и продолжается около 2-3 ч.

Побочные эффекты: жажда, нарушение слуха, гипергликемия, **гипокалиемия**; при чрезмерном диурезе увеличивается вероятность **тромботических осложнений**.

Как правило, **фуросемид** не применяется самостоятельно для купирования гипертонического криза, а обычно в комплексе с другими гипотензивными средствами.

1.12. Вспомогательные средства для экстренного купирования гипертонического криза

Дибазол — производное имидазола, обладает сосудорасширяющим, спазмолитическим, гипотензивным свойствами, улучшает регионарный кровоток в головном мозге, сердце, почках. Гипотензивное действие дибазола выражено умеренно.

Дибазол применяется внутривенно в дозе 3-4 мл 1% раствора (6-8 мл 0.5% раствора), при этом гипотензивное действие проявляется через 10-15 мин и продолжается около 1-2 ч. Можно применять дибазол внутримышечно в той же дозе, но гипотензивный эффект наступает позже (через 30-40 мин) и менее выражен, чем при внутривенном введении.

Побочные эффекты дибазола редки: может быть парадоксальное кратковременное повышение АД при внутривенном введении, у пожилых больных возможно снижение сердечного выброса.

Противопоказано назначение дибазола парентерально при тяжелой сердечной недостаточности.

Эуфиллин — пуриновое производное, ингибитор фосфодиэстеразы, расширяет мозговые, почечные, периферические артерии, обладает бронхолитическим действием, снижает повышенный и повышает пониженный тонус мозговых вен, снижает агрегацию тромбоцитов.

Применяется эуфиллин в качестве дополнительного средства при купировании гипертонического криза для улучшения кровоснабжения и уменьшения отека головного мозга, при признаках задержки жидкости.

Эуфиллин вводится внутривенно медленно в количестве 10 мл 2.4% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5-7 мин.

Побочные явления *эуфиллина*: тошнота, тахикардия, головная боль в области сердца, редко судороги (обычно при быстром введении).

Противопоказано введение эуфиллина при инфаркте миокарда, электрической нестабильности миокарда.

Магния сульфат — снижает возбудимость ЦНС, обладает противосудорожным, спазмолитическим, дегидратационным действием. Кроме того, магния сульфат эффективен при нарушениях сердечного ритма, особенно связанных с **гипокалиемией**, передозировкой антиаритмических средств и сердечных **гликозидов**, сердечной недостаточностью. Наиболее эффективен магния сульфат при двунаправленной желудочковой тахикардии (типа "пируэт") у больных с приобретенным удлинением интервала Q-T.

Показано применение магния сульфата при гипертоническом кризе, протекающем с судорожным синдромом и желудочковой тахикардией.

Магния сульфат вводится внутривенно медленно (в течение 5-7 мин) в количестве 10 мл 25% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или внутримышечно.

При внутривенном введении магния сульфата возможна остановка дыхания. Антагонистом магния сульфата является кальция хлорид, внутривенное введение которого рекомендуется при угнетении дыхания. Менее опасно внутривенное капельное введение магния сульфата (10 мл 25% раствора в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Дроперидол — нейролептик с α -адренолитическим, гипотензивным и противорвотным действием. Применяется в комплексной терапии гипертонического криза у больных стенокардией, инфарктом миокарда, феохромоцитомой, а также при выраженных **нейровегетативных, диэнцефальных** проявлениях криза. Препарат вводится внутривенно медленно в количестве 1-2 мл 0.25% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При применении **дроперидола** в больших дозах возможно угнетение дыхания. Вследствие взаимодействия с другими гипотензивными средствами может наблюдаться чрезмерный гипотензивный эффект.

Противопоказано применение дроперидола при экстрапирамидных нарушениях.

Диазепам (седуксен, реланиум) — транквилизатор, снимает возбуждение, чувство страха, тревоги, усиливает действие гипотензивных средств. Вводится внутривенно медленно в количестве 2 мл 0.5% раствора.

2. Дифференцированная экстренная терапия гипертонического криза

2.1. Гипертоническая энцефалопатия

Острая гипертоническая энцефалопатия развивается обычно у лиц, не получающих гипотензивную терапию или принимающих гипотензивные средства в неадекватных дозировках, а также если проведенное ранее лечение больных не повторялось. Она может развиваться при злокачественной форме гипертонической болезни, при вторичных артериальных **гипертензиях**, в частности, при позднем токсикозе беременных, остром **гломерулонефрите**. В основе острой гипертонической энцефалопатии лежат отсутствие физиологического **ауторегуляторного** сужения мозговых **прекапилляров** и **артериол** в ответ на крайне резкое повышение системного АД, отек головного мозга, множественные мелкие очаги геморрагии и ишемий.

Гипертоническая энцефалопатия характеризуется сильной головной болью, тошнотой, рвотой, несистемным головокружением, нарушениями зрения (снижение остроты, пелена, мелькание

"мушек" перед глазами). При **прогрессировании** энцефалопатии появляются тонические и **клонические** судороги (судорожная форма гипертонического криза), возможны потеря сознания и летальный исход. АД при острой гипертонической энцефалопатии обычно очень высокое, систолическое АД часто превышает 200-250 мм рт. ст., **диастолическое** — выше 120-150 мм рт. ст.

Изложенная симптоматика нарастает постепенно в течение 48-72 ч, что помогает дифференцировать гипертоническую энцефалопатию от внутричерепного кровоизлияния.

Комплекс лечебных мероприятий при острой гипертонической энцефалопатии включает гипотензивную терапию, уменьшение отека головного мозга, купирование судорожного синдрома.

2.1.1. *Гипотензивная терапия*

Препаратом выбора является *натрия нитропруссид*, который вводится внутривенно капельно. Скорость введения надо тщательно подбирать, чтобы постепенно снизить систолическое АД до 140-160 мм рт. ст. и **диастолическое** до 90-110 мм рт. ст. Ф. Е. Горбачева с соавт. (1995) рекомендуют вводить натрия нитропруссид со скоростью около 8 мкг/кг/мин и поддерживать АД на уровне около 150/100 мм рт. ст.

Вместо натрия **нитропруссид** можно воспользоваться внутривенными инъекциями *диазоксида*, *лабеталоло* или *триметафана*, менее эффективно внутривенное введение *дибазола*. Не следует слишком быстро и сильно снижать АД, так как это может привести к усугублению ишемии мозга.

2.1.2. *Уменьшение отека головного мозга*

Для борьбы с отеком головного мозга вводится внутривенно **струйно** 80 мг *лазикса* (**фуросемида**). Для уменьшения отека головного мозга можно рекомендовать также внутривенное медленное введение 10 мл 2.4% раствора *эуфиллина* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, при отсутствии противопоказаний — введение 20 мл 40% раствора *глюкозы*. Рекомендуется также **дексаметазон** по 4-6 мг 4 раза в сутки.

2.1.3. *Купирование судорожного синдрома*

Для купирования судорожного синдрома внутривенно капельно вводятся 10 мл 25% раствора *магния сульфата* в 300 мл 5% раствора глюкозы (под контролем АД, частоты и ритма дыхания), 2 мл 0.5% раствора *седуксена* (реланиума) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

2.2. *Гипертонический криз при субарахноидальном кровоизлиянии*

Большинство **невропатологов** считает целесообразным снижение АД при **субарахноидальном** кровоизлиянии, так как при высоком АД велик риск повторного кровотечения. Однако слишком

выраженное снижение давления вызывает развитие спазма мозговых артерий, уменьшает кровообращение в зоне ишемии и может привести к развитию инфаркта мозга в этой зоне. В "Объединенном изучении **субарахноидального** кровоизлияния с аневризмой" (цит.: Gifford, 1991) риск смерти и повторного кровоизлияния имел **U-образную** форму взаимосвязи с систолическим АД, будучи более выраженным при систолическом АД ниже 127 мм рт. ст. или выше 159 мм рт. ст., чем когда АД находится в этих пределах. **Billar** и соавт. (1988) считают, что начинать гипотензивную терапию больным с **субарахноидальным** кровоизлиянием следует только в том случае, если систолическое АД выше 180 мм рт. ст.

Препаратом выбора при **субарахноидальном** кровоизлиянии считается антагонист кальция *нимодипин*. Он обладает гипотензивным эффектом, а также вызывает значительное расширение мозговых артерий. Лечение начинают с внутривенных капельных вливаний: в течение первого часа по 15 мкг/кг, затем в случае хорошей переносимости — по 30 мкг/кг в час. При необходимости вливание может продолжаться круглосуточно, объем инфузии должен быть не менее 1000 мл. Через 5-14 дней переходят на прием нимодипина внутрь: в течение 7 дней по 60 мг через 4 часа независимо от еды (суточная доза 360 мг). Нимодипин снижает АД в среднем на 35/15 мм рт. ст. Если применение нимодипина не приводит к снижению АД до оптимального уровня, то переходят к внутривенному капельному введению *нитропруссид натрия*. Рекомендуется снижать АД постепенно. При отсутствии нитропруссид натрия рекомендуется внутривенное введение *лабетолола*, *гидралазина*, *дибазола*.

Для уменьшения внутричерепной **гипертензии** и отека мозга применяют *глицерин*, повышающий осмотическое давление крови, но не **нарушающий** электролитный баланс. Глицерин вводят в дозе 1 г на 1 кг веса больного внутривенно в виде 10% раствора (30 г глицерина, 20 г натрия **аскорбината** в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида) (Ф. Е. Горбачева и соавт, 1995).

Billar и соавт. (1988) с целью уменьшения внутричерепной гипертензии и отека мозга рекомендуют внутривенное введение 10-15% раствора *маннитола* в дозе 1-1.5 г/кг, внутривенное введение *дексаметазона* по 4 мг 4 раза в день (под контролем АД). Однако после введения маннитола возможно развитие "синдрома отдачи", т.е. повышения внутричерепного давления выше исходного уровня на 30-40% через 45-120 мин после введения препарата, что сопровождается уменьшением мозгового кровотока и увеличением вязкости крови.

2.3. Гипертонический криз при **внутримозговом** кровоизлиянии

При **внутримозговом** кровоизлиянии высокое АД необходимо снизить в целях остановки и профилактики кровотечения. Однако

снижать давление слишком интенсивно и до абсолютно нормальных цифр нецелесообразно.

Brott и Read (1989) не рекомендуют гипотензивную терапию при артериальном давлении ниже 180/105 мм рт. ст. При АД в пределах 180/105-230/120 мм рт. ст. в течение 60 мин они рекомендуют **пероральную** терапию: *лабетолол*, *нифедипин* или *каптоприл*. Если **пероральное** лечение гипотензивными препаратами невозможно или неэффективно, считается целесообразным внутривенное введение лабетолола.

У больных с систолическим АД более 230 мм рт. ст. и диастолическим АД выше 120 мм рт. ст., сохраняющимся более 20 мин, авторы рекомендуют внутривенное введение *лабетолола гидрохлорида* по 20 мг первоначально и в дальнейшем каждые 10-20 мин в такой же дозе до достижения удовлетворительного уровня АД.

При **диастолическом** АД выше 140 мм рт. ст. целесообразно внутривенное введение *нитропруссид натрия*. В этой ситуации он является препаратом выбора, его гипотензивный эффект легко контролируется.

Считается, что величины АД в результате гипотензивной терапии должны быть следующими. У больных, ранее имевших нормальные значения АД, эти величины должны быть в пределах 160-170/95-100 мм рт. ст., а у лиц с предшествующей **гипертензией** систолическое АД должно быть равно 180-185 мм рт. ст., диастолическое — 105-110 мм рт. ст.

Ф. Е. Горбачева и соавт. (1995) рекомендуют использовать для снижения АД *дибазол* (3-4 мл 1% раствора) или *клофелин* (1 мл 0.01% раствора) внутривенно. При отсутствии эффекта дополнительно назначают *аминазин* (2 мл 2.5% раствора и 5 мл 0.5% раствора новокаина) внутримышечно. Аминазин можно вводить внутримышечно и в составе следующей смеси: 2.5% раствора аминазина 2 мл, 1% раствора димедрола 2 мл, 2% раствора промедола 2 мл.

2.4. Гипертонический криз при остром ишемическом инсульте

Если у больного с ишемическим инсультом имеется резкое повышение АД или симптоматика гипертонического криза, препаратом выбора является *нитропруссид натрия*. Можно рекомендовать также лечение *нимодипином* (см. раздел 2.2.).

Полезным является также внутривенное капельное введение 10% раствора глицерина (см. раздел 2.2.) в количестве 400-800 мл в сутки в течение первых 2-3 суток. Глицерин обладает прежде всего способностью значительно уменьшать внутричерепное давление и отек мозга, причем в отличие от маннитола он не вызывает "феномена отдачи" (т.е. после внутривенного капельного вливания глицерина не происходит повторного повышения внутричерепного давления через 45 мин). Глицерин обладает также легким диуретическим, **антиагрегационным** и умеренным гипотензивным

эффектами. Наряду с этим глицерин не вызывает значительной потери воды и электролитов с мочой.

2.5. Гипертонический криз с острой левожелудочковой недостаточностью

Снижение АД у больных с гипертоническим кризом, осложнившейся острой левожелудочковой недостаточностью, является чрезвычайно важным, так как это значительно уменьшает рабочую нагрузку на ослабленный левый желудочек.

Препаратом выбора является *нитропруссид натрия*, который дает наилучший гемодинамический эффект. Нитропруссид натрия снижает как венозный возврат крови к сердцу (*преднагрузку*), так и сопротивление выбросу (*постнагрузку*).

Альтернативным препаратом при гипертоническом кризе, осложнившимся левожелудочковой недостаточностью, является *нитроглицерин*, вводимый внутривенно капельно и оказывающий более выраженный вазодилатирующий эффект на вены, чем на артерии.

Gifford и соавт. (1992) указывают на необходимость назначения в этой ситуации также одного из *ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента* перорально. М. С. Кушаковский (1995) рекомендует применять их в малых стартовых дозах (6.25-12.5 мг *каптоприла*).

Следует отдельно обсудить возможность применения ганглиоблокаторов. А. П. Голиков и соавт. (1980), М.С.Кушаковский (1995) рекомендуют применение ганглиоблокатора пентамина внутривенно струйно. Первоначально вводят 0.3 мл, затем при отсутствии эффекта введение повторяют в постепенно возрастающих дозах 0.5 мл-0.75 мл-1 мл. Препарат обязательно растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят в течение 5 минут. АД понижается в течение 5-15 мин, быстро уменьшаются клинические проявления отека легких. Однако, более чем у 10% больных должного снижения АД не отмечается. Возможно развитие ряда побочных эффектов, прежде всего коллапса, не только *ортостатического*, но и в горизонтальном положении больного. К развитию коллапса склонны прежде всего пожилые больные с распространенным варикозным расширением вен, обширным постинфарктным кардиосклерозом. Ранние коллапсы развиваются в момент инъекции пентамина или через 10-15 мин после ее окончания. Поздние коллапсы развиваются после внутримышечного введения пентамина. Кроме того, после введения пентамина возможно развитие острой атонии мочевого пузыря с задержкой мочи, атонии кишечника.

Некоторые кардиологи большее предпочтение отдают внутривенному капельному введению *арфонада (триметафана)*.

Следует еще раз подчеркнуть, что наиболее оправдано лечение осложнившегося острой левожелудочковой недостаточностью

гипертонического криза внутривенным капельным введением **нитропруссид** натрия или нитроглицерина. Остальные лечебные мероприятия изложены в главе "Лечение острой левожелудочковой недостаточности".

2.6. Гипертонический криз, осложнившийся острой коронарной недостаточностью

Гипертонический криз может осложняться острой коронарной недостаточностью (развитием инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии). С другой стороны, острая ишемия миокарда левого желудочка с развитием инфаркта миокарда или без него сопровождается в некоторых случаях выраженной артериальной гипертензией. Вероятно, резкое повышение АД взаимосвязано с ишемией миокарда и носит рефлекторный характер.

В любой из вышеописанных ситуаций препаратом выбора для лечения высокой артериальной гипертензии и купирования гипертонического криза является **нитроглицерин**, вводимый внутривенно **капельно**.

Манн и соавт. (1978), Flaherty (1983) **показали**, что местное кровообращение **дистальнее** участка резко суженной коронарной артерии увеличивается после введения нитроглицерина, но уменьшается после введения **нитропруссид** натрия. Это, вероятно, обусловлено "синдромом обкрадывания", так как наблюдается значительное расслабление резистентных сосудов в системе коронарных артерий.

М.С.Кушаковский (1995) сообщает о целесообразности применения у таких больных лабетолола, так как сочетанная α - и β -**адренергическая** блокада, вызываемая этим препаратом, оказывает положительное влияние на гемодинамику и способствует понижению потребности миокарда в кислороде.

Наряду со снижением высокого АД должны выполняться и другие неотложные мероприятия, направленные на улучшение и восстановление коронарного кровотока: применение гепарина, **тромболитиков**, проведение ангиопластики, неотложного аортокоронарного шунтирования (см. главы "Лечение нестабильной стенокардии" и "Лечение неосложненного инфаркта миокарда").

2.7. Лечение гипертонического криза, осложнившегося расслаиванием аорты

Расслаивание проксимального отдела аорты с вовлечением ее дуги является неотложным состоянием, требующим экстренного хирургического вмешательства, а при расслаивании аорты **дистальнее** левой подключичной артерии терапией выбора является гипотензивная терапия.

Если диагноз расслаивания аорты не вызывает сомнений, то гипотензивную терапию начинают сразу в блоке интенсивной те-

рапии и проводят мониторное наблюдение до отправления больного на ангиографическое исследование для подтверждения диагноза, идентификации месторасположения повреждения интимы и его размера.

Больные с расслаивающей аневризмой аорты нуждаются в гипотензивной терапии для стабилизации их состояния и предотвращения дальнейшего расслаивания.

Средством выбора для первичного лечения больных с расслаивающей аневризмой аорты считается *нитропруссид натрия*. Его вводят с такой скоростью, чтобы стабилизировать систолическое АД на уровне 100-120 мм рт. ст., а диастолическое — не более 80 мм рт. ст. Но нитропруссид натрия вызывает увеличение скорости изгнания левого желудочка, в результате чего может усилиться повреждающее действие кровотока на стенку аорты, что может привести к дальнейшему отслоению интимы. Поэтому при введении нитропрussa надо одновременно применять β -адреноблокаторы даже при отсутствии систолической артериальной гипертензии и боли. Обычно вводят внутривенно струйно медленно в другую вену *пропранолол*, начиная с 0.5 мг (0.2 мл 0.25% раствора) и далее по 1 мг каждые 5 мин, пока пульсовое АД не уменьшится до 60 мм рт. ст. или пока не будет достигнута общая доза 0.15 мг/кг, после чего вводят поддерживающие дозы (0.25-0.5 мл 0.25% раствора) каждые 4-6 часов. Разумеется, введение пропранолола проводится под тщательным контролем АД.

Вместо пропранолола можно воспользоваться внутривенным капельным введением *лабетолола* (комбинированного селективного α_1 -адреноблокатора и неселективного β -адреноблокатора). Лабетолол обеспечивает зависимое от дозы снижение АД и одновременно уменьшает сократимость миокарда левого желудочка, что снижает степень расслаивания аорты. Внутривенное введение лабетолола можно использовать в качестве монотерапии в остром периоде расслаивающей аневризмы аорты (методика введения изложена в разделе 2.3.).

Baird (1992) рекомендует внутривенное введение *эсмолола* — кардиоселективного β -адреноблокатора очень короткого действия. Начальная скорость введения эсмолола — 500 мкг/кг/мин в течение 4 мин, после чего переходят к инфузии со скоростью 50-300-500 мкг/кг/мин.

Если больной плохо переносит нитропруссид натрия или β -адреноблокаторы, можно использовать ганглиоблокатор *арфонад* (триметафан) в виде монотерапии. В отличие от нитропрussa натрия триметафан снижает сократительную способность миокарда. Препарат разводят в 5% растворе глюкозы (0.5 г в 500 мл), внутривенное вливание начинают со скоростью 2 мг/мин (40 капель в минуту), в дальнейшем скорость регулируется в соответствии с реакцией АД на введение препарата.

После стабилизации АД можно перейти на пероральную терапию гипотензивными средствами. Можно применить *нифедипин* 0.01-0.02 г под язык (препарат одновременно обладает **вазодилатирующим** и отрицательным **инотропным** действием). Gifford (1992) рекомендует **пероральный** прием *гуанетидина*, *резерпина*, **β -блокаторов**.

В заключение следует подчеркнуть, что целью медикаментозного лечения больных с хронической расслаивающей аневризмой аорты является поддержание **систолического** АД на уровне не более 130-140 мм рт. ст. Целесообразно назначение средств, обладающих одновременно гипотензивным и отрицательным инотропным действием (антагонисты кальция, **β -адреноблокаторы**, **метилдофа**, **клонидин**, **резерпин**), что уменьшает расслаивающее действие пульсовой волны на интиму аорты. Такое лечение позволяет выиграть время для хирургического лечения.

2.8. Гипертонический криз при эклампсии

Лечение высокой артериальной гипертензии при эклампсии должно проводиться на фоне постоянного контроля за АД. При резком снижении АД возможно повреждение плаценты и появляется риск плацентарного кровотечения.

Гипотензивные препараты назначаются при диастолическом давлении не ниже 100 мм рт. ст. Препаратом выбора для **перорального** лечения является *метилдофа*. Если *метилдофа* не оказывает желаемого эффекта, можно назначить *гидралазин* или **β -адреноблокаторы**. Эти препараты считаются безопасными при беременности. Однако следует помнить, что **β -блокаторы** могут усилить сократительную функцию матки.

Можно применять внутривенно капельно *гидралазин*, который считается препаратом выбора при высокой артериальной гипертензии (**диастолическое** АД 105 мм рт. ст. и выше).

При неэффективности *гидралазина* можно вводить *диазоксид* или *лабетолол* внутривенно капельно.

Назначать ингибиторы **АПФ**, **нитропруссид** натрия и диуретики во время беременности не рекомендуется, так как эти препараты могут оказать неблагоприятное действие на плод.

Некоторые специалисты считают возможным применение антагонистов кальция для лечения артериальной гипертензии у беременных, в том числе и при эклампсии, однако длительных исследований безопасности применения антагонистов кальция во время беременности не проводилось. Известно, что **верапамил** подавляет возбудимость и сократимость матки. Считается, что **антагонисты кальция** не должны применяться при беременности в качестве средств первого ряда.

Для купирования криза при эклампсии до сих пор широко применяется **внутривенное** введение *дибазола*, показано также

внутривенное введение *магния сульфата*, особенно при развитии судорожного синдрома. Назначается также *диазепам* внутривенно.

2.9. Гипертонический криз при феохромоцитоме

М. С. Кушаковский (1983, 1995) приводит следующую схему лечения гипертонического криза при феохромоцитоме. Поднимают головной конец кровати под углом 45° для **ортостатического** снижения АД, затем вводят внутривенно 5 мг **α -адреноблокатора фентоламина** (5 мг сухого препарата в ампуле растворяют в 1 мл воды для инъекций), затем повторяют введение этой дозы каждые 5 мин до снижения АД. Вместо фентоламина можно использовать **α -адреноблокатор тропafen**, который вводится внутривенно **струйно** медленно в дозе 10-20 мг (1-2 мл 1% раствора). В дополнение к основной терапии можно применить **дроперидол** внутривенно или внутримышечно (1 мл 0.25% раствора).

В. В. Руксин (1995) указывает, что для купирования гипертонического криза при феохромоцитоме можно вводить внутривенно капельно *лабетолол*, *нитропруссид натрия*.

3. Неэкстренное (в течение нескольких часов) купирование гипертонического криза

Неэкстренное купирование гипертонического криза (в течение 12-24 ч) производится при не осложненном и не угрожающем течении. Для купирования таких вариантов гипертонического криза применяются гипотензивные средства в формах для приема внутрь.

Кроме препаратов, описанных ниже, для неэкстренного купирования гипертонического криза можно пользоваться *дибазолом* в виде внутримышечных инъекций (1-2 мл 1% раствора) 3-4 раза в день. Целесообразно также включение в комплексную терапию транквилизаторов (*седуксена* и др.), **седативных средств** (*валерианы*, *пустырника* и др.).

3.1. Нифедипин

Для купирования гипертонического криза используются только таблетки или капсулы короткого действия. Капсулу или таблетку (обычно 10 мг, реже 20 мг) разжевывают или разламывают и кладут под язык. Через 30 мин можно повторить прием в дозе 5-10 мг, затем продолжать прием препарата внутрь через 4-6 часов в виде монотерапии, либо присоединить диуретик, β -блокатор или ингибитор АПФ.

Начало действия принятого под язык нифедипина — 1-5 мин, продолжительность эффекта — 2-4 ч.

При приеме **нифедипина** под язык возможно возникновение ишемии миокарда. В связи с этим его не рекомендуют применять при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда.

3.2. Клофелин (клонидин)

Для неэкстренного купирования гипертонического криза можно применить **пероральную** методику насыщения **клонидином**. На первый прием назначают **0.1-0.2** мг препарата, затем по **0.1** мг каждый час до общей дозы **0.6-0.7** мг или снижения АД не менее чем на **20** мм рт. ст. АД измеряют каждые **15** мин в течение первого часа, каждые **30** мин в течение второго часа и далее каждый час. Через **6** часов дополнительно назначают диуретик, а интервалы между приемами **клонидина** увеличивают до **8** часов.

Первоначальную дозу клонидина можно применять **сублингвально**. В этом случае гипотензивный эффект начинает проявляться через **15** мин, длительность действия — около **2** часов.

При приеме внутрь гипотензивный эффект начинает развиваться через **30-60** мин, а его длительность составляет **6-8** часов.

3.3. Каптоприл (капотен)

Каптоприл для купирования гипертонического криза может применяться **сублингвально** в дозе **25** мг (реже **50** мг), при этом начало гипотензивного эффекта — через **10** мин после приема, продолжительность действия — **1-2** часа. В дальнейшем переходят на прием препарата внутрь по **25** мг **3-4** раза в день под тщательным контролем АД.

4. Особенности лечения некоторых клинико-патогенетических форм гипертонических кризов

М. С. Кушаковский (1977, 1983, 1995) различает три формы гипертонических кризов:

- **нейровегетативную**, с преобладанием в клинической картине нейро-вегетативного синдрома;
- **отечную**, с преобладанием водно-солевого синдрома;
- **судорожную**, с далеко зашедшей **гипертензивной** энцефалопатией.

У отдельных больных возможны сочетания признаков, характерных для различных форм гипертонических кризов.

4.1. Лечение нейро-вегетативной формы гипертонического криза

При нейро-вегетативной форме гипертонического криза больной возбужден, испуган, **ощущает** сухость во рту. Характерен тремор рук, потливость, лицо вначале **гиперемировано**, затем бледнеет, возможно повышение температуры тела до **субфебрильной**. Пульс напряжен, учащен, возможна **экстрасистолия**, систолическое АД возрастает относительно больше, чем **диастолическое**. Мочеиспускание учащено с выделением увеличенного количества светлой мочи.

По мнению М. С. Кушаковского (1995) препаратом выбора для лечения нейро-вегетативной формы гипертонического криза является **клофелин**, который вводится внутривенно в дозе 0.5-1.0 мл 0.01% раствора в течение 5 мин. Препарат разводят в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Через 3-5 мин после окончания вливания АД снижается на 50/30 мм рт. ст. **Клофелин** можно вводить внутримышечно в дозе 0.75-1.0 мл 0.01% раствора, в этом случае АД понижается через 10-20 мин, эффект сохраняется на протяжении 2-8 часов.

Можно комбинировать парентеральное введение **клофелина** и прием **нифедипина** под язык. При такой комбинированной терапии необходимый уровень АД достигается у 80% больных.

При отсутствии эффекта от комбинированной терапии **клофелином** и **нифедипином** следует внутривенно ввести **лазикс** в дозе 40-80 мг. Полезно также внутримышечное введение нейролептика **дроперидол** в дозе 1-1.5 мл 0.25% раствора.

4.2. Лечение отечной формы гипертонического криза

Отечная форма гипертонического криза характерна для больных (чаще это женщины) с **гипергидратационной** (объемзависимой) формой гипертонической болезни. Кризу предшествуют ощущение озноба (без повышения температуры тела), мышечная слабость, чувство тяжести и перебои в области сердца, уменьшение диуреза, выраженная отечность лица (преимущественно утром). Во время криза больные испытывают боли в затылочной **области**, они скованы, подавлены, иногда сонливы и дезориентированы. Характерно почти равномерное повышение систолического и **диастолического** АД с уменьшением пульсового давления.

М. С. Кушаковский (1995) указывает на возможность развития "**рикошетных** отечных гипертонических кризов", свойственных больным со склонностью к гипергидратации. Такие кризы возникают вследствие острой активации системы **ренин-ангиотензин-П-альдостерон** и **симпатoadреналовой** системы в ответ на выделение значительного количества воды и натрия под воздействием диуретика. Через 10-12 ч после обильного диуреза и снижения АД у пациента вновь появляется одутловатость лица, повышается АД даже до более высоких цифр, чем это было до приема диуретика.

При отеочной форме гипертонического криза рекомендуется сочетанная терапия *нифедипином* под язык и *диуретиками*. В менее тяжелых случаях больной принимает внутрь 40-80 мг *фуросемида*, при более тяжелом течении криза — 40-80 мг *фуросемида* (лазикса) вводят внутривенно.

При отсутствии эффекта рекомендуется повторный *сублингвальный* прием *нифедипина* в дозе 10 мг.

Больным с "рикошетным гипертоническим кризом" рекомендуется сочетание диуретика с приемом β -адреноблокатора (например, *вискена* в дозе 5-10 мг) или *клофелина* (0.15 мг), которые блокируют ответные *симптоадреналовые* реакции. Для ингибирования ответной реакции системы *ренин-ангиотензин-альдостерон* и предупреждения вторичных отеков целесообразно применение ингибитора АПФ *каптоприла* (25 мг *сублингвально*) каждые 30 мин в течение 2 часов.

4.3. Лечение судорожной формы гипертонического криза

"Судорожная форма" гипертонического криза наблюдается при самом тяжелом либо злокачественном течении гипертонической болезни, осложнившимся гипертонической энцефалопатией. "Судорожная форма" криза проявляется потерей сознания, тоническими и *клоническими* судорогами. После купирования криза больные некоторое время могут находиться в бессознательном состоянии или быть дезориентированы, возможны амнезия, проходящие нарушения зрения. У некоторых больных после наметившегося улучшения могут снова возобновиться судороги, значительно повыситься АД, течение криза может осложниться внутримозговым или *субарахноидальным* кровоизлиянием с параличами, развитием комы, возможен летальный исход.

Лечение судорожной формы гипертонического криза изложено в разделе 2.1. "Гипертоническая энцефалопатия".

5. Лечение гипоталамического криза симпатикотонического характера

Для купирования гипоталамических кризов симпатикотонического характера можно рекомендовать α -адреноблокатор *пирроксан* внутримышечно по 1-2 мл 1.5% раствора. Иногда после введения пирроксана возможно резкое падение АД. В связи с этим пирроксан не рекомендуется больным с распространенным атеросклерозом, перенесшим нарушение мозгового кровообращения, а также при сердечной недостаточности.

Целесообразно также внутривенное или внутримышечное введение 1-2 мл 0.5% раствора *седуксена* (реланиума).

В ряде случаев, особенно если криз сопровождается выраженной тахикардией, аритмиями сердца, полезно внутривенное

введение β -адреноблокатора *пропранолола* (анаприлина) в дозе 5 мг (5 мл 0.1% раствора развести в 10-15 мл изотонического раствора натрия хлорида). Гипотензивный эффект наступает уже в первые минуты введения, максимум действия наблюдается на 30-й минуте, эффект сохраняется 2-3 ч. В целях профилактики повторных гипертонических кризов сразу после купирования назначается **анаприлин** внутрь в дозе 60-120 мг в сутки.

6. Лечение гипертонических кризов с учетом центральной гемодинамики

А. П. Голиков (1995) выделяет следующие варианты гипертонических кризов в зависимости от типа центральной гемодинамики, определяемого с помощью эхокардиографии или реографии:

- гиперкинетический;
- **зукинетический**;
- гипокинетический.

Гиперкинетический криз характеризуется увеличением сердечного выброса (ударного и минутного объемов) при нормальном или слегка пониженном ОПСС. Для гипокинетического криза характерно снижение ударного и минутного объемов и резкое повышение периферического сопротивления.

Широкого практического применения методика купирования гипертонических кризов с учетом типов ЦГД не получила, т. к. врач в **ургентной** ситуации не имеет возможности исследовать гемодинамику.

6.1. Лечение гиперкинетического гипертонического криза

Для купирования гиперкинетического типа гипертонического криза применяются препараты, снижающие избыточную работу сердца:

- *дибазол* — вводится внутривенно (3-4 мл 1% раствора), этот препарат нормализует сердечный выброс, а также оказывает спазмолитический эффект. Противопоказаний к применению дибазола нет;
- **обзидан** (анаприлин) — вводится внутривенно медленно (5 мл 0.1% раствора в 10-15 мл изотонического раствора натрия хлорида);
- **рауседил** — вводится внутривенно медленно (0.5-1 мл 0.1% раствора в 10-15 мл изотонического раствора натрия хлорида);
- **клофелин** (клонидин, гемитон) — назначается **сублингвально** по 1 таблетке (0.75 мг), при отсутствии гипотензивного эф-

фекта препарат вводится внутривенно (1 мл 0.01% раствора в 10-15 мл изотонического раствора натрия хлорида).

6.2. Лечение гипокинетического гипертонического криза

При гипокинетическом кризе назначаются гипотензивные средства, воздействующие преимущественно на ОПСС:

- *аминазин* — α -адреноблокатор, вводится внутривенно капельно (1.0-1.5 мл 2.5% раствора аминазина в 150 мл 5% раствора глюкозы) со скоростью 15-30 капель в минуту. Во время введения следует измерять АД каждые 3-5 мин. Противопоказания к введению аминазина — гепатит, цирроз печени, нефрит, заболевания кроветворной системы;
- *нифедипин* (кордафен, коринфар) — 0.02 г под язык;
- *диазоксид* (гиперстат) — внутривенно капельно (методика введения описана выше).

7. Лечение гипертонических кризов у лиц пожилого возраста

Гипертонические кризы у лиц в возрасте старше 60 лет могут протекать тяжелее, чем у лиц более молодого возраста. Кризы у них склонны к затяжному и рецидивирующему течению.

Для купирования гипертонического криза у пожилых людей можно рекомендовать *клофелин*, *нитропруссид натрия*, *аминазин*, *дроперидол*, *дибазол*, *мочегонные средства*, *нимодипин*. Названные препараты применяются парентерально (внутривенно или внутримышечно), однако дозы и скорость введения должны быть подобраны так, чтобы АД снижалось медленно и постепенно. Одновременно применяется цереброангиокорректор *кавинтон* (20 мг — 4 мл в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида) внутривенно капельно для нормализации мозгового кровообращения.

8. Лечение гипертонического криза с учетом нарушений церебральной гемодинамики

Реоэнцефалографически можно выделить следующие типы нарушений мозговой гемодинамики во время гипертонического криза:

- *церебральный ангиогипотонический криз* — характеризуется преобладанием притока крови к головному мозгу над оттоком в связи с резкой гипотонией мозговых вен;

- *церебральный ишемический криз* — характеризуется высоким тонусом мозговых артерий, что способствует развитию мозговых *ишемических* явлений;
- *церебральный смешанный криз* — характеризуется сочетанием гипотонии мозговых вен и выраженным спазмом мозговых артерий.

При развитии ишемического варианта церебрального криза в комплексную терапию следует включать антагонист кальция *нимодипин*, *дибазол*, *никошпан*, *но-шпу*.

При ангиогипотоническом и смешанном вариантах церебрального криза рекомендуются *цереброангиокорректоры*, нормализующие мозговое кровообращение — *кавинтон*, *девинкан*, *эуфиллин*. При смешанном варианте криза лечение кавинтоном полезно комбинировать с *антагонистами кальция*, *дибазолом*, *но-шпой*.

Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости

Общие принципы лечения аритмий

Аритмии сердца — нарушения частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения отделов сердца.

Единой классификации аритмий сердца до сих пор нет.

В нашем руководстве мы пользуемся классификацией В. Н. Орлова (1983), которую считаем наиболее удобной для практического врача.

Классификация нарушений ритма и проводимости (В. Н. Орлов, 1983), с изменениями

А. Аритмии, обусловленные нарушением функции автоматизма синусового узла:

1. Синусовая тахикардия.
2. Синусовая **брадикардия**.
3. Синусовая аритмия.
4. Остановка синусового узла.
5. Асистолия предсердий.
6. Синдром слабости синусового узла.

Б. Эктопические комплексы или ритмы:

И. Пассивные:

1. **Предсердные**.
2. Из атриовентрикулярного соединения.
3. Миграция суправентрикулярного водителя ритма.
4. Из желудочков.

П. Активные:

1. **Экстрасистолия:**
 - а) предсердная;
 - б) из атриовентрикулярного соединения;
 - в) желудочковая.
2. **Парасистолия**.
3. **Пароксизмальная и непароксизмальная тахикардия:**
 - а) предсердная форма;
 - б) из атриовентрикулярного соединения;
 - в) желудочковая форма.

В. Мерцание и трепетание:

1. Мерцание предсердий.
2. Трепетание предсердий.
3. Трепетание и мерцание желудочков.

Г. Нарушение функции проводимости:

1. Синоаурикулярная блокада.
2. Внутрисердечная блокада.
3. Атриовентрикулярная блокада.
4. Нарушения внутрижелудочковой проводимости.
5. Блокады ножек пучка Гиса и ветвей левой ножки.

Д. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков.

Считаем необходимым изложить *основные этиологические факторы аритмий*, так как устранение причины в ряде случаев возможно и может привести к излечению аритмии сердца.

1. Функциональные расстройства нервной системы (неврозы, невращения и др.).
2. Нервно-рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, органов дыхания, ЛОР-органов, позвоночника и т. д.).
3. **Нейроциркуляторная дистония.**
4. Заболевания центральной и вегетативной нервной системы (черепно-мозговые травмы, арахноидиты, **дисэнцефалиты** и другие воспалительные заболевания, опухоли головного мозга, нарушения мозгового кровообращения и др.).
5. Ишемическая болезнь сердца.
6. Воспалительные поражения миокарда различного генеза.
7. **Кардиомиопатии.**
8. **Миокардиодистрофии** различного происхождения.
9. Нарушения электролитного баланса (изменения содержания в крови калия, магния, кальция, натрия) (табл. 26).
10. Гипоксия и гипоксемия различного происхождения (недостаточность кровообращения любого генеза, хроническое легочное сердце, анемию различной этиологии).
11. Влияние на сердце токсических веществ (углерода оксид, бактериальные токсины, никотин и другие компоненты табачного дыма, алкоголь, промышленные, производственные факторы и др.).
12. Интоксикации лекарственными средствами, побочные действия лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, мочегонные средства, β -адреноблокаторы, β -адреностимуляторы, **хинин** и другие антиаритмические препараты). Установлено, что при лечении антиаритмическими средствами аритмии могут наблюдаться у 6-16% больных (**аритмогенный эффект антиаритмических препаратов**). Любой **антиаритмический** препарат может проявить аритмогенный эффект (Аднан Абдалла, Н. А. Мазур, Н. В. Шестакова, 1990).

Табл. 26. Электролитные нарушения и обусловленные ими нарушения ритма

Электролитное нарушение	Тип аритмии
Гиперкалиемия	Брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости
Гипокалиемия	Эктопические аритмии, тахикардия
Гипернатриемия	Тахикардия, иногда атриовентрикулярная блокада
Гиперкальциемия	Асистолия
Гипомагниемия	Тахикардия
Гипермагниемия	Брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости

Несмотря на огромную роль этиологического лечения, следует подчеркнуть, что в большинстве случаев основой лечения аритмий являются **антиаритмические** средства.

Основными *патогенетическими механизмами* развития аритмий сердца являются:

1. Нарушения функции автоматизма.

а) Усиление или снижение активности синусового узла. При повышении автоматизма синусового узла развивается синусовая тахикардия, при снижении — синусовая **брадикардия** и синдром слабости синусового узла. На фоне угнетения функции автоматизма синусового узла возможно проявление автоматизма специализированных клеток проводящей системы, расположенных **дистальнее** синусового узла и возникновение замещающего ритма. Несинусовые ритмы и отдельные сокращения называют эктопическими. В зависимости от локализации водителя ритма они **бывают** **предсердные**, из атриовентрикулярного соединения и желудочковые.

б) Повышение автоматизма эктопического центра. Это приводит к подавлению автоматизма синусового узла и возникновению ускоренного эктопического (предсердного, атриовентрикулярного или желудочкового) ритма. Эктопический центр с повышенным автоматизмом может функционировать параллельно с синусовым узлом (парасистолия) или вызывать отдельные преждевременные эктопические сокращения (экстрасистолы).

2. Нарушение функции проводимости.

Нарушение функции проводимости проявляется в снижении или прекращении проводимости по проводящей системе и сократительному миокарду, иногда в проведении импульса по путям, в норме не функционирующим. Полная блокада ведет к возникновению эктопического ритма. Если нарушено **антеградное** проведе-

ние импульса, а ретроградное сохранено, то нарушается последовательность сокращения отделов сердца.

3. Повторный вход (re-entry) и циркуляция импульса.

При замедлении проведения возбуждения в определенных участках мышцы сердца (зона функциональной блокады) волокна деполяризуются и реполяризуются с различной скоростью, при этом участок проводящей системы как бы функционально раздвоен. В одной его части возбуждение замедленно проводится в обычном **антеградном** направлении, а на параллельном участке имеется **антеградная** блокада, но сохранена возможность ретроградного проведения. Импульс достигает блокированной зоны, которая уже вышла из рефрактерного состояния ретроградным путем и проходит через нее (повторный вход — re-entry), что вызывает преждевременное повторное сокращение сердца. Повторный вход создает круговую волну возбуждения. Единичные циклы эктопического возбуждения приводят к **экстрасистолии**. Длительная деятельность эктопического очага и циркуляция круговой волны возбуждения по миокарду приводят к развитию пароксизмальной тахикардии, трепетания и мерцания.

4. **Триггерная** активность.

В ряде случаев развитие аритмий может происходить по типу **триггерной** активности. При этом образование эктопических импульсов происходит в виде постдеполяризации (или постпотенциалов). Постдеполяризация может быть ранней или поздней. Ранняя постдеполяризация возникает во время реполяризации. При определенных состояниях (воздействие сердечных **гликозидов**, антиаритмических препаратов, катехоламинов, гипоксии, гиперкапнии, ишемии, **гипокалиемии**) ранняя постдеполяризация вызывает второй потенциал действия и эктопический импульс. Примером триггерной активности при ранней постдеполяризации является двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, связанная с патологическим удлинением интервала Q-T.

Поздняя постдеполяризация возникает во время диастолы после окончания потенциала действия. Наиболее часто это бывает под влиянием сердечных гликозидов, а также при увеличении концентрации в крови натрия или кальция.

1. Классификация антиаритмических препаратов

В 1969 г. Vaughan Williams предложил классификацию антиаритмических средств, которая в дальнейшем была модифицирована Harrison (1979). Согласно этой классификации, различают 4 класса антиаритмических средств, кроме того, I класс подразделяется еще на 3 подкласса (табл. 27).

В основу классификации положено влияние антиаритмических препаратов на электрофизиологические свойства миокарда, в частности, на скорость де- и реполяризации, потенциал действия.

Электрические свойства клеток миокарда характеризуются потенциалом действия. Потенциал действия зависит от функционирования ионных каналов, которые пропускают строго определенные ионы с определенной скоростью через мембрану миокардиоцитов. Ионный канал при этом может находиться в 3 состояниях:

- активации (в этом состоянии канал готов воспринять и пропустить ион);
- инактивации (в этот момент канал проводит ион и закрыт для приема нового иона);
- покоя (фаза восстановления после окончания проведения иона).

Потенциал действия неодинаков в разных отделах миокарда и

Табл. 27. Классификация антиаритмических препаратов¹

Класс	Препараты	Замедление скорости деполяризации	Влияние на потенциал действия	Влияние на скорость деполяризации
I	Блокаторы быстрых натриевых каналов			
IA	Хинидин, новокаинамид, дизопирамид, гилуритмал	Умеренное	Удлинение	Замедление
IB	Лидокаин, пиромекаин, тримекаин, токаирид, мексилетин, дифенин, апридин	Незначительное	Укорачивают или не влияют	Увеличивают (ускоряют)
IC	Этализин, этмозин, боннекор, пропafenон ² (ритмонорм), флекаинид, лоркаинид, аллапинин ³ , индекаинид	Выраженное	Значительно удлиняют	Минимальное
II	β-Адреноблокаторы			
III	Увеличивающие потенциал действия и замедляющие реполяризацию, блокаторы калиевых каналов — амиодарон (кордарон), бретелий, соталол, нибентан			
IV	Блокаторы медленных кальциевых каналов — верапамил, дилтиазем, бепридил			

Примечания:

¹ Некоторые авторы выделяют еще два класса антиаритмических препаратов: класс V — специфические брадикардитические препараты (алинидин); класс VI — препараты, стимулирующие пуриnergические рецепторы миокардиоцитов (аденозин, АТФ).

² Пропафенон (ритмонорм) обладает свойствами IC подкласса и одновременно является β-адреноблокатором и антагонистом кальциевых каналов.

³ Место аллапинина, этмозина, N-ацетилпрокаинамида в классификации не ясно, некоторые авторы относят их к другим классам. Например, в США этмозин относится к классу IA.

проводящей системы в связи с тем, что обусловлен различными ионными каналами и потоками.

В синусовом узле и **атриовентрикулярном** соединении величина потенциала действия зависит от поступления кальция в клетку по медленным кальциевым каналам; в остальных же отделах **проводящей** системы сердца и в миокарде — от вхождения ионов натрия по быстрым натриевым каналам.

В табл. 28 представлено влияние препаратов, относящихся к I классу, на продолжительность интервалов ЭКГ и электрофизиологические свойства миокарда.

Табл. 28. Влияние препаратов I класса на продолжительность интервалов ЭКГ и электрофизиологические свойства миокарда

Класс	Действие антиаритмических препаратов
IA	Увеличивают ширину комплекса QRS (замедляют внутрижелудочковую проводимость), увеличивают продолжительность интервала P-R (замедляют атриовентрикулярную проводимость) при высоких концентрациях. Увеличивают длительность интервала Q-T и потенциала действия. Увеличивают рефрактерные периоды
IB	Не оказывают существенного влияния на внутрижелудочковую и атриовентрикулярную проводимость (не увеличивают ширину комплекса QRS и длительность интервала P-R). Укорачивают фазу реполяризации и длительность интервала Q-T. Повышают порог фибрилляции
IC	Увеличивают длительность комплекса QRS (замедляют внутрижелудочковую проводимость) и интервала P-R (замедляют атриовентрикулярную проводимость). Не оказывают существенного влияния на фазу реполяризации и длительность потенциала действия. Вызывают небольшие изменения рефрактерное™

2. Характеристика антиаритмических препаратов

2.1. Блокаторы быстрых натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Ионные каналы представляют собой крупные **гликопротеины**, расположенные в мембране клеток. Под влиянием определенных стимулов (изменения вольтажа мембраны, химические сигналы, механическая деформация рецепторов) каналы открываются (образуются поры в мембране) и ионы получают возможность проникать внутрь клеток **миофибрилл** и выходить из них. Каналы являются селективными для определенных ионов.

В мембранах сердечных клеток имеются каналы: натриевые, кальциевые, калиевые, **хлоридные**.

Основной механизм действия антиаритмических препаратов I класса заключается в подавлении быстрых натриевых каналов и блокаде поступления натрия в клетку.

Натриевые каналы представлены протеинами, состоящими из многих субъединиц, основная из которых имеет около 2000 аминокислот. Установлены две **изоформы** натриевых каналов в клетках миокарда и проводящей системы сердца. Первая изоформа (INa) обеспечивает входящий ток ионов натрия и быструю деполяризацию клеток миокарда предсердий, системы волокон Гиса — Пуркинье и миокарда желудочков. Вторая изоформа (INa-B) осуществляет основной натриевый ток в клетках синусового узла и обеспечивает его **пейсмекерную** активность.

Препараты I класса (**блокаторы** быстрых натриевых каналов) связываются с натриевыми каналами и препятствуют входу ионов натрия в клетку во время фазы 0 потенциала действия. Это приводит к замедлению проведения волны возбуждения, в том числе в участках миокарда с уже ослабленной проводимостью, и к прекращению аритмии, так как возникновение или поддержание циркулирующей волны возбуждения, вызывающей аритмию, обеспечивается ее медленным проведением через участок с ослабленной проводимостью.

Кроме того, антиаритмический эффект препаратов I класса связан также с увеличением рефрактерности сердечной ткани, подавлением эктопической активности. Антиаритмические препараты I класса дополнительно подразделяются в зависимости от продолжительности их воздействия на натриевые каналы и деполяризацию.

2.1.1. Антиаритмические препараты IA класса

Антиаритмические препараты IA класса умеренно замедляют скорость деполяризации, удлиняют потенциал действия, замедляют скорость реполяризации, удлиняют рефрактерный период.

Препараты IA класса удлиняют **атриовентрикулярную** и **внутрижелудочковую** проводимость, устраняют механизм re-entry, вызывая двунаправленную блокаду, что обуславливает антиаритмический эффект. Эти препараты угнетают также автоматизм в синусовом узле и волокнах Пуркинье.

Основные показания к назначению антиаритмических препаратов IA класса:

- лечение предсердной и желудочковой **экстрасистолии**;
- лечение и профилактика пароксизмов мерцательной аритмии или трепетания предсердий; все препараты IA класса одинаково эффективны для восстановления синусового ритма при мерцании и трепетании предсердий и для сохранения синусового ритма после электрической дефибрилляции;

- лечение и профилактика **суправентрикулярных** тахикардий, в том числе возникающих при скрытых дополнительных путях проведения и синдроме преждевременного возбуждения желудочков;
- профилактика устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, в том числе у больных, переживших остановку кровообращения.

Кроме того, препарат IA класса **новокаинамид** можно вводить внутривенно для купирования пароксизмов желудочковой тахикардии при отсутствии признаков недостаточности кровообращения.

Хинидин

Хинидин выпускается в следующих лекарственных формах:

а) Хинидина сульфат в обычных таблетках по 0.1, 0.2 и 0.3 г; в капсулах по 0.2 и 0.3 г; в таблетках продленного действия (**кинилентин**, **хинидин-дурулес**, **хинипэк**) по 0.25 и 0.3 г.

Хинидина сульфат в обычных таблетках и капсулах начинает действовать через 1-3 ч, максимум действия — 3-4 ч после приема, продолжительность действия — 6-8 ч. Препарат почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения **хинидина** сульфата составляет 5-7 ч, 50-80% препарата связывается с белками плазмы. Хинидин метаболизируется преимущественно в печени, выводится с **мочой**, при нарушении функции печени период полувыведения удлиняется. Терапевтическая концентрация хинидина в крови составляет 1.3-5 **мкг/мл**.

Хинидина сульфат назначают при **пароксизмальной** суправентрикулярной тахикардии вначале в дозе 400-600 мг и повторяют прием каждые 2-3 ч до купирования; при пароксизмальной мерцательной аритмии начинают лечение с дозы 200 мг каждые 2-3 ч (всего 5-8 раз в сутки), при необходимости суточная доза может быть увеличена, поддерживающая доза — 200-300 мг 3-4 раза в день, максимальная суточная доза — 3-4 г.

Кинилентин — хинидина сульфат продленного действия, выпускается в таблетках по 0.25 и 0.3 г. Назначается по 0.25-0.6 г через 8-12 ч; средняя суточная доза — 0.75-1.5 г; максимальная суточная доза препарата — 2 г.

Хинидин-дурулес и **хинипэк** также являются препаратами хинидина сульфата продленного действия и назначаются в дозах, аналогичным дозам кинилентина.

б) Хинидина глюконат (**хинаглют**, **дюра-табс**) выпускается в таблетках продленного действия по 324 мг и в формах для инъекций (80 **мг/мл**).

Пероральное лечение начинают с приема 1-2 таблеток (324-628 мг) через 8-12 ч, поддерживающая доза — 1-2 таблетки в сутки. Препарат начинает действовать через 1-3 ч, максимум действия — 3-4 ч, продолжительность — 12 ч.

Хинидина глюконат для парентерального введения применяется обычно внутримышечно по 400 мг каждые 2 ч, при достижении эффекта дозу снижают; внутривенно вводят 800 мг препарата в 40 мл 5% раствора глюкозы под контролем АД и ЭКГ

в) Хинидина полигалактуронат (кардиохин) выпускается в таблетках по 275 мг. Предварительно назначают 100 мг хинидина сульфата, затем принимают 1-3 таблетки хинидина полигалактуроната, эту дозу можно повторить в последующие сутки 3-4 раза через 3-4 ч до восстановления синусового ритма. Поддерживающая доза — 275 мг 2-3 раза в день.

Побочные действия хинидина:

- нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос);
- головная боль, головокружения;
- **тромбоцитопения;**
- **ортостатическая** артериальная гипотензия;
- снижение сократительной способности миокарда;
- замедление **атриовентрикулярной** и внутрижелудочковой проводимости;
- самое опасное побочное действие — развитие желудочковой тахикардии типа "пируэт". Эта тахикардия может перейти в фибрилляцию желудочков и быть причиной внезапной смерти. Факторами риска возникновения такой тахикардии являются: исходное удлинение интервала Q-T, **брадикардия**, **гипокалиемия**, прием сердечных гликозидов. Желудочковая тахикардия типа "пируэт" возникает чаще всего в течение первой недели приема хинидина.

Хинидин следует отменить при уширении комплекса QRS более, чем на 50% или при удлинении интервала Q-T более, чем на 25%.

Противопоказания к лечению хинидином:

- **атриовентрикулярная** блокада различных степеней;
- нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- **тромбоцитопеническая** пурпура в связи с предшествующим приемом хинидина;
- идиосинкразия к хинидину;
- беременность;
- тромбоцитопения;
- аритмии вследствие **дигиталисной** интоксикации;

- сердечная недостаточность;
- артериальная гипотензия.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении **хинидином** уменьшаются при добавлении **мексилетина**. **Хинидин** увеличивает концентрацию сердечных гликозидов в крови, поэтому при назначении **хинидина** дозу сердечных гликозидов уменьшают в 2 раза. Одновременный прием дифенина или фенобарбитала уменьшает эффективность хинидина.

Препараты хинидина продленного действия реже вызывают побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта

Новокаионамид

Новокаионамид (прокаионамид) выпускается в обычных таблетках и капсулах по 250, 375 и 500 мг; в таблетках длительного действия (**новокаионамид SR**) по 250, 500, 750 и 1000 мг; в ампулах по 5 мл 10% раствора.

Начало действия после приема внутрь 5-10 мин, после внутривенного введения — немедленно. Максимальное действие при приеме внутрь развивается через 60-90 мин, при внутривенном введении — немедленно, при внутримышечном — через 15-60 мин. Период полувыведения **новокаионамида** после приема обычных таблеток и капсул, а также при внутривенном введении составляет 3-4 ч, после приема таблеток с замедленным высвобождением — 5-7 ч.

Новокаионамид метаболизируется в печени, где он превращается путем **ацетилирования** в **N-ацетилновокаионамид** — активный метаболит, удлиняющий реполяризацию. Период полувыведения новокаионамида при сердечной и почечной недостаточности удлиняется.

Терапевтическая концентрация новокаионамида в крови — 8-12 мкг/мл.

При лечении обычными таблетками и капсулами новокаионамида вначале применяется нагрузочная (насыщающая) доза 0.75-1 г, а затем назначается поддерживающая доза 0.25-0.75 г через каждые 3-4 ч. В отдельных случаях при хорошей переносимости точную дозу можно повысить до 6 г. Лечение пожилых больных следует проводить меньшими дозами.

Таблетки новокаионамида продленного действия вначале назначают в нагрузочной дозе 0.75-1 г, а затем каждые 6 ч применяют поддерживающую дозу, зависящую от массы тела: 40-59 кг — 0.5 г, 60-79 кг — 0.75 г, 80-99 кг — 1 г, свыше 100 кг — 1.25 г.

Для купирования **пароксизмальных** аритмий применяется внутривенное введение новокаионамида, при этом велика опасность резкого падения АД. Поэтому препарат вводят внутривенно медленно, со скоростью не более 50 мг в минуту (10 мл 10% раствора разводят 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и

полученный раствор вводят со скоростью 1 мл в минуту) до купирования аритмии или до максимальной дозы 15 мг/кг (т.е. 1-1.5 г).

При необходимости лечение продолжают, вводя новокаиномид внутривенно капельно со скоростью 2-5 мг/мин (10 мл 10% раствора новокаиномид растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 1 мл/мин, т.е. 20 капель в минуту, что составляет 4 мг/мин).

Можно вводить препарат внутримышечно по 5-10 мл 10% раствора каждые 4-8 ч.

Побочные действия новокаиномид:

- артериальная гипотензия при внутривенном, реже при внутримышечном введении;
- развитие волчаночноподобного синдрома (повышение температуры тела, **серозиты**, артриты, появления в крови антинуклеарных антител, при этом почки обычно не поражаются) при длительном применении новокаиномид у 20-30% больных, чаще у лиц с фенотипом медленного ацетилирования; после отмены новокаиномид волчаночноподобный синдром исчезает;
- нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос);
- замедление атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости;
- **агранулоцитоз**, **тромбоцитопения**, гемолитическая анемия (редко);
- неврологические нарушения (головная боль, головокружения, в тяжелых случаях — спутанность сознания);
- обострение дентальной микробной инфекции с кровоточивостью десен, замедленным процессом заживления;
- кожные сыпи, **ангионевротический** отек, зуд, крапивница.

Противопоказания к назначению новокаиномид:

- **атриовентрикулярная** блокада;
- выраженная сердечная недостаточность;
- **кардиогенный** шок;
- тяжелые формы почечной недостаточности;
- артериальная гипотензия.

Меры предосторожности при лечении новокаиномидом:

- сразу после приема первой дозы препарата следить за возможными признаками **гиперчувствительности**, первым проявлением которой может быть мышечная слабость;

- лечение проводить под контролем ЭКГ, уширение комплекса QRS более чем на 25% или выраженное удлинение интервала Q-T указывают на необходимость снижения суточной дозы **новокаинамида**;
- при длительном лечении **новокаинамидом** необходим регулярный гематологический контроль;
- у лиц с фенотипом медленного **ацетилирования** следует производить регулярное определение титра **антинуклеарных** антител в крови для своевременного выявления волчаночноподобного синдрома;
- доза **новокаинамида**, должна быть снижена при повышении содержания в крови креатинина и при указании на почечную недостаточность в анамнезе;
- лечение новокаинамидом целесообразно проводить под контролем его концентрации в крови.

Дизопирамид

Дизопирамид (ритмилен, норпейс) выпускается в обычных капсулах по 0.1 и 0.15 г, в капсулах пролонгированного действия с индексом SR по 0.1, 0.15 и 0.25 г, в ампулах по 5 мл с содержанием активного вещества 50 мг.

В желудочно-кишечном тракте всасывается 50-80% **дизопирамида**. Максимальная концентрация препарата в плазме создается через 2 ч после приема обычных капсул, длительность их действия около 4-8 ч. Капсулы длительного действия имеют продолжительность эффекта около 12 ч. В неизменном виде выделяется с мочой 50% **дизопирамида**, остальная часть препарата метаболизируется в печени. Терапевтическая концентрация в крови 2-4 мкг/мл.

Лечение следует начинать только обычными капсулами. Начальная доза при массе тела менее 50 кг составляет 200 мг, 50 кг и более — 300 мг. Затем препарат применяется по 400-600 мг в сутки (в 4 приема). При сердечной недостаточности суточная доза уменьшается до 200-400 мг (в 4 приема). В дальнейшем переходят к поддерживающей терапии с помощью капсул пролонгированного действия: первую капсулу принимают через 6 ч после последнего приема обычных капсул, капсулы пролонгированного действия принимают 2 раза в сутки через 12 ч по 200-300 мг, максимальная суточная доза — 800 мг. При очень тяжелых, рефрактерных к лечению желудочковых тахикардиях суточную дозу **дизопирамида** можно повысить до 1.6 г (в стационарных условиях, под тщательным врачебным наблюдением).

При нарушении функции печени, сердечной недостаточности и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина >40 мл/мин) дозы **дизопирамида** не должны превышать 100 мг 4 раза в день. При почечной недостаточности рекомендуется следующая

схема применения дизопирамида: насыщающая доза — 200 мг, далее по 100 мг каждые 12 ч (при клиренсе креатинина 15-40 мл/мин) или 100 мг 1 раз в день (при клиренсе креатинина <15 мл/мин).

Побочные действия дизопирамида (наблюдаются у 10-40% больных):

- сухость во рту, задержка мочи, запоры, нечеткость зрения, боли в животе, обострение глаукомы, угнетение бронхиальной секреции связаны с антихолинергическим влиянием препарата;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- усугубление признаков сердечной недостаточности;
- головокружение, нервозность, депрессия, бессонница;
- вазоконстрикторное действие, повышение периферического сопротивления и артериального давления;
- кожные сыпи, зуд;
- гипокалиемия;
- желудочковая тахикардия типа "пируэт".

Противопоказания к назначению дизопирамида:

- выраженная сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада (особенно II-III стадий);
- следует соблюдать осторожность при синдроме слабости синусового узла;
- синдром удлиненного интервала QT и наличие в анамнезе "пируэт"-желудочковой тахикардии;
- гипокалиемия.

Гилуритмал

Гилуритмал (аймалин, тахмалин) является алкалоидом раувольфии, выпускается в таблетках по 0.05 г и в ампулах по 2 мл 2.5% раствора. Препарат плохо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и действует около 30-40 мин, несколько усиливает коронарный кровоток, оказывает отрицательное инотропное и умеренное адrenoлитическое действие.

Аймалин назначают по 1-2 таблетки (0.05-0.1 г) 3-4 раза в день в целях профилактики аритмии. Для купирования аритмии препарат вводят внутривенно медленно (3-5-10 мг/мин), разведя 2 мл 2.5% раствора в 10 мл 5% раствора глюкозы (это количество вводится в течение 5-6 мин), или внутривенно капельно в дозе 30

мг на 10 кг массы тела, т.е. около 4 мл 2.5% раствора аймалина в 300 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 30-60 капель в минуту.

В некоторых случаях возможно купирование аритмии внутримышечными инъекциями аймалина: 2 мл 2.5% раствора вводят внутримышечно 3 раза в сутки (через 8 ч).

Следует подчеркнуть эффективность аймалина при тахиаритмиях на фоне синдрома WPW. Н. А. Мазур, А. Абдалла (1995) указывают, что феномен WPW временно исчезает после введения аймалина у 41-78% больных. Отрицательный результат этой пробы отмечается у больных с коротким рефрактерным периодом дополнительных путей проведения (т.е. у лиц, склонных к жизненно опасным пароксизмальным тахикардиям).

Побочные действия аймалина:

- тошнота;
- головная боль;
- диплопия;
- при внутривенном введении — ощущение жара, слабость, при быстром введении — артериальная гипотензия, нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- агранулоцитоз при длительном приеме.

Противопоказания к лечению аймалином:

- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада (особенно II-III степеней);
- нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- тяжелая недостаточность кровообращения;
- артериальная гипотензия;
- беременность.

Неогилиуритмал (проаймалина битартрат) — выпускается в таблетках по 0.02 г, в отличие от аймалина хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (биодоступность 80%); после приема внутрь эффективная концентрация достигается через 1 ч, период полувыведения препарата 8-15 ч. Для лечения аритмий назначается по 0.02-0.04 г 3 раза в день внутрь. Побочные действия и противопоказания те же, что у **гилиуритмала**.

Пульс-норма — комбинированный антиаритмический препарат; в 1 драже содержится 30 мг аймалина, 25 мг пахикарпина (**спартеина**), 50 мг **антазолина** (антигистаминное, антиаритмическое, анестезирующее действие), 5 мг фенобарбитала.

Препарат оказывает выраженное антиаритмическое действие при **экстрасистолиях** (суправентрикулярных и желудочковых), может быть эффективным при **пароксизмальной тахикардии**. Входящие в состав пульс-нормы **спартеин** и **антазолин** усиливают анти-

аритмический эффект **аймалина**, фенobarбитал обладает успокаивающим действием.

Препарат назначается по 1 драже 3 раза в день, при недостаточной эффективности и хорошей переносимости — по 2 таблетки 3-4 раза в день.

Возможные побочные явления: плохой аппетит, боли в эпигастрии, рвота; но, как правило, эти побочные явления выражены слабо и проходят самостоятельно.

2.1.2. Антиаритмические препараты IV класса

Препараты IV класса незначительно замедляют скорость деполяризации, почти не удлиняют потенциал действия в проводящей системе сердца (по некоторым данным могут даже укорачивать его), ускоряют **реполяризацию** миокарда, мало влияют на **атриовентрикулярную** и **внутрижелудочковую** проводимость, несколько укорачивают длительность интервала Q-T, повышают порог мерцания желудочков.

Основные **показания** к назначению антиаритмических препаратов IV класса:

- пароксизмальная тахикардия, преимущественно желудочковая;
- желудочковая экстрасистолия;
- аритмии, вызванные **гликозидной** интоксикацией (применяются **лидокаин** и **фенитоин**).

В терапевтических концентрациях антиаритмические средства IV класса мало влияют на электрофизиологические свойства синусового узла, **атриовентрикулярного** соединения и миокарда предсердий, поэтому они практически неэффективны при суправентрикулярных тахиаритмиях, однако в высоких дозах могут вызвать остановку синусового узла или атриовентрикулярную блокаду.

Эти препараты могут вызвать угнетение сократительной способности миокарда.

Лидокаин

Лидокаин (**ксилокаин**, **ксикаин**) выпускается в ампулах по 2 мл 2% раствора (40 мг) для внутривенного и по 2 мл 10% раствора (20 мг) для внутримышечного введения, растворах для продолжительной инфузии, содержащих 40, 100 и 200 **мг/мл**, а также в таблетках по 0.025 г для приема внутрь. Однако биосвоемость лидокаина при приеме внутрь плохая в связи с выраженным эффектом прохождения через печень. Поэтому таблетированная форма препарата практически не используется.

Начало действия — сразу после внутривенного введения. Период полувыведения после однократного внутривенного введения — 8-17 мин. После введения насыщающей дозы период полувыведения — 87-108 мин. После введения **лидокаина** внутримышечно

терапевтическая концентрация в крови создается через 5-15 мин и сохраняется 60-90 мин. 90% **лидокаина** метаболизируется в печени, поэтому при нарушении функции печени период полувыведения увеличивается. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови составляет 2-6 мкг/мл и достигается при скорости введения 3-5 мг/мин.

При лечении **лидокаином** для быстрого достижения терапевтической концентрации вначале вводят внутривенно струйно 100 мг в течение 3-4 мин (болюс). При сердечной недостаточности и у лиц старше 70 лет, а также при патологии печени первоначальная доза **лидокаина** составляет 50 мг. После болюсного введения продолжают внутривенное капельное введение **лидокаина** со скоростью в среднем 2 мг/мин. Однако, через 10-15 мин несмотря на продолжающееся введение внутривенно капельно, концентрация **лидокаина** в крови резко снижается, вот почему в это время **лидокаин** вводят болюсом повторно.

У лиц пожилого возраста, при наличии недостаточности кровообращения, хронического гепатита, цирроза печени скорость внутривенного капельного введения уменьшают до 1-1.5 мг/мин.

Cohen, Lindsay (1992) рекомендуют следующую методику лечения **лидокаином**: сначала препарат **вводят** внутривенно струйно в дозе 1 мг/кг, затем, чтобы достичь и поддержать терапевтическую концентрацию в крови, внутривенное введение повторяют по 0.5 мг/кг каждые 10 мин, при необходимости до общей дозы 3 мг/кг. После введения первой дозы начинают поддерживающую инфузию со скоростью 2-4 мг/мин, (30-50 мкг/кг/мин). Для этого 25 мл 2% раствора **лидокаина** (500 мг) добавляют к 250 мл 5% раствора глюкозы, и вводят внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту (2 мг/мин).

Внутримышечно препарат вводится в дельтовидную мышцу в дозе 3-6 мг/кг. Оптимальный режим внутримышечного введения — 600 мг **лидокаина** каждые 3 ч.

Для обеспечения выраженного и продолжительного эффекта целесообразно использовать комбинированное внутривенное и внутримышечное введение **лидокаина**. В. И. Метелица (1996) рекомендует следующую схему. Вначале больному (с массой тела около 80 кг) вводят **лидокаин** внутривенно в виде болюса в дозе 80 мг (4 мл 2% раствора) и сразу же внутримышечно в дозе 400-600 мг (4-6 мл 10% раствора). Далее через каждые 3 ч повторяют внутримышечные инъекции **лидокаина** по 400-600 мг в течение всего срока лечения.

Побочные действия лидокаина и их профилактика:

- токсическое влияние на центральную нервную систему в виде судорог, **головокружения**, преходящих нарушений зрения, речи, спутанности сознания, ступора и иногда остановки дыхания. После прекращения введения **лидокаина** эти явления,

как правило, исчезают; если продолжаются судороги, следует вводить внутривенно диазепам;

- снижение сократительной способности миокарда (при высокой **концентрации лидокаина** в крови);
- артериальная гипотензия, **брадикардия**;
- аллергические реакции — поражение кожи, крапивница, отечность, **анафилактические** реакции (кожный зуд, эритема);
- ощущение парестезии;
- сонливость;
- иногда наблюдаются аритмии, нарушения проводимости, возможно учащение числа сердечных сокращений при мерцательной аритмии или трепетании предсердий.

Противопоказания к лечению лидокаином:

- синдром слабости синусового узла;
- **атриовентрикулярная блокада II-III степеней**;
- **суправентрикулярные** аритмии из-за риска учащения желудочковых сокращений (при трепетании и мерцании предсердий).

Пиромекаин

Пиромекаин (бумекаина гидрохлорид) выпускается в ампулах по 10 мл 1% раствора. Близок к лидокаину, показания и противопоказания те же.

Вводится внутривенно болюсом 100 мг, после чего налаживается внутривенная капельная инфузия со скоростью 3.5-5 мг в минуту.

Токаинид

Токаинид (тонокард) выпускается в таблетках по 0.4 и 0.6 г, близок к лидокаину. Максимум действия препарата развивается через 0.5-2 ч после приема, длительность эффекта — 8 ч. Принимается внутрь по 200-600 мг каждые 8 ч или по 400-1000 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза 2400 мг

Сообщается также о возможности применения **токаинида** парентерально. Внутримышечно препарат вводится в дельтовидную мышцу (400-600 мг), антиаритмический эффект проявляется через 15 мин, терапевтическая концентрация препарата в крови сохраняется в течение 3 ч. В целях обеспечения быстрого и продолжительного антиаритмического эффекта применяется одновременное введение препарата внутривенно болюсом (80 мг) и внутримышечно (400 мг).

Побочные действия те же, что у лидокаина. Редко развиваются волчаночноподобный синдром, лейкопения, тромбоцитопения, фиброзирующий альвеолит.

Тримекаин

Тримекаин (мезокаин, месдикаин) близок к лидокаину по структуре, фармакокинетике, действию и показаниям. Выпускается в ампулах по 1, 2, 5, 10 мл 2% раствора; 1 и 2 мл 5% раствора; 10 мл 0.25% раствора; 2.5 и 10 мл 0.5% и 1% раствора. Вводится вначале внутривенно **струйно** в дозе до 120 мг (6 мл 2% раствора), затем внутривенно капельно со скоростью 2 мг/мин до суммарной дозы 1000 мг за 4 ч. Внутримышечно назначается по 300-400 мг через каждые 3-4 ч.

Мексилетин

Мексилетин (мекситил) сходен с лидокаином по химической структуре, клиническому действию и побочным эффектам. Выпускается в капсулах по 150, 200 и 250 мг, таблетках по 200, 250 и 300 мг, капсулах продленного действия по 360 мг и в ампулах по 10 мл 2.5% раствора для внутривенного введения (250 мг препарата в ампуле). При приеме внутрь всасывается 90% препарата, максимальная концентрация в крови после приема обычных таблеток и капсул достигается через 3 ч, выводится **мексилетин** преимущественно печенью. Период полувыведения около 8-10 ч.

Терапевтическая концентрация в крови — 0.75-2 мкг/мл

Начинают лечение с приема обычных лекарственных форм — таблеток и капсул по 200-300 мг 3 раза в день с интервалом в 8 ч. При необходимости дозу увеличивают на 50-150 мг через каждые 3 дня. Иногда препарат применяют в первой нагрузочной дозе 400 мг, а затем назначают по 200 мг каждые 8 ч. Поддерживающая терапия может проводиться путем применения эффективной суточной дозы в 2 приема. При большой суточной дозе можно применить капсулы продленного действия по 360 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 900 мг.

Н. А. Мазур и А. Абдалла (1995) рекомендуют применять мексилетин внутривенно следующим образом. Вводят внутривенно медленно (в течение 10 мин) 150-200 мг препарата. Затем, при необходимости, производят внутривенное капельное введение: 250 мг в первые 30 мин, в последующие 2.5 ч — еще 250 мг, далее скорость введения уменьшают и в течение 8 ч вводят 500 мг. Поддерживающая терапевтическая концентрация обеспечивается внутривенным капельным введением 250-500 мг препарата в течение 12 ч.

Побочные действия мексилетина:

- токсическое действие на центральную нервную систему в виде мелкого тремора, головокружения, нечеткости зрения, дизартрии, диплопии, нистагма, в тяжелых случаях — возможна потеря сознания;

- **тромбоцитопения**, лейкопения, дерматит (редко);
- тошнота, рвота (эти явления выражены меньше, если принимать препарат после еды);
- у больных с синдромом слабости синусового узла возможно подавление функции синусового узла;
- возможно снижение сократительной способности миокарда при назначении препарата в большой дозе;
- артериальная **гипотензия** при лечении большими дозами препарата.

Мексилетин потенцирует антиаритмический эффект всех антиаритмических **средств**, его можно комбинировать с любым антиаритмическим препаратом, при этом уменьшаются побочные явления. Нельзя комбинировать **мексилетин** с **лидокаином**, при этом усиливается токсический эффект обоих препаратов.

Противопоказания к лечению мексилетином:

- нарушения **атриовентрикулярной** проводимости;
- **брадикардия**;
- артериальная гипотензия;
- почечная недостаточность;
- паркинсонизм;
- синдром слабости синусового узла.

Дифенин

Дифенин (фенитоин, **дилантин**, **дифенилгидантоин** натрия) выпускается в таблетках по 30, 50 и 100 мг, капсулах по 30 и 100 мг и в ампулах, содержащих 5 мл 5% раствора.

Дифенин применяется преимущественно для лечения желудочковых аритмий, развивающихся вследствие **гликозидной** интоксикации. Он эффективен также при аритмиях вследствие **гипокалиемии**.

При приеме внутрь медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация создается в крови через 8-12 ч. Выводится преимущественно печенью, период полувыведения составляет 24 ч. Терапевтическая концентрация препарата 10-20 **мкг/мл**.

Для быстрого купирования тяжелой интоксикации сердечными **гликозидами** применяется внутривенное введение дифенина: 50-100 мг каждые 5 мин до исчезновения аритмии, но общая доза не должна превышать 1000 **мг**.

Для внутривенного введения дифенин растворяется в изотоническом растворе натрия хлорида, при разведении в растворе глюкозы дифенин кристаллизуется.

При пероральном лечении дифенином целесообразно использовать схему быстрого насыщения по Cabasson, Puech (1974): 1-й день — по 200 мг 5 раз в день; 2-й день — по 100 мг 5 раз в день; 3-й день — по 100 мг 4 раза в день; поддерживающая доза — 100 мг 3 раза в день.

К сожалению, дифенин токсичен и может вызвать следующие побочные действия:

- головокружения, возбуждение, повышение температуры тела;
- тремор, атаксию, нистагм, дизартрию;
- потерю аппетита, рвоту, запоры;
- лекарственный гепатит;
- гиперплазию десен, кожные сыпи, эпидермальный некролиз;
- анемию, тромбоцитопению, лейкопению;
- лимфаденопатию, артралгию, волчаночноподобный синдром.

Противопоказания к лечению дифенином:

- выраженная сердечная недостаточность;
- артериальная гипотензия;
- выраженная брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада II-III степеней;
- беременность.

Априндин

Априндин (фибоцил) имеет электрофизиологические эффекты, сходные с таковыми у лидокаина. Эффективная терапевтическая концентрация в крови составляет 1-2 мг/л, она достигается при приеме внутрь 100-150 мг априндина. Период полувыведения — 22-30 ч. Основные показания к назначению препарата: желудочковые аритмии; реципрокные пароксизмальные тахикардии при синдроме WPW; мерцание и трепетание предсердий при синдроме WPW; аритмии при интоксикации сердечными гликозидами.

2.1.3. Антиаритмические препараты IC класса

Препараты IC класса значительно замедляют скорость депolarизации и удлиняют потенциал действия в проводящей системе сердца, минимально влияют на скорость реполяризации, удлиняют атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость.

Наиболее выраженное влияние препараты IC класса оказывают на проведение в системе Гиса-Пуркинью и в миокарде желудочков.

Показания к назначению антиаритмических препаратов IC класса:

- **пароксизмальная** желудочковая тахикардия; по данным электрофизиологических исследований, антиаритмические средства IC класса предотвращают устойчивую желудочковую тахикардию у 30% больных с желудочковой тахикардией в анамнезе. В связи с тем что препараты этого класса могут проявить аритмогенное действие, необходимо вести интенсивное наблюдение за больными, особенно в начале лечения;
- **суправентрикулярная** пароксизмальная тахикардия;
- пароксизмальная мерцательная аритмия и трепетание предсердий;
- **экстрасистолия** суправентрикулярная и желудочковая (по данным многих исследователей). Однако Cohen и Lindsey (1992) не рекомендуют использовать антиаритмические препараты IC класса для лечения желудочковой экстрасистолии;
- аритмии сердца при синдроме WPW, так как все средства IC класса удлиняют рефрактерный период дополнительных путей проведения.

В настоящее время рекомендуется ограничить применение препаратов класса IC (за исключением ритмонорма) и пользоваться ими только при наиболее опасных для жизни желудочковых аритмиях с выраженной клинической симптоматикой. Считается нецелесообразным их применение при пароксизмах **суправентрикулярных** тахиаритмий (включая трепетание и мерцание предсердий) в связи с выраженным проаритмическим эффектом этих препаратов. Согласно данным исследования CAST (1989, 1991) 10-месячное лечение препаратами класса IC **энкаином**, **флекаинидом**, **этмозином** больных, перенесших инфаркт миокарда и имевших **малосимптомную** желудочковую экстрасистолию, вызвало значительное повышение общей смертности.

Этмозин

Этмозин (морицизин) выпускается в таблетках по 200, 250 и 300 мг и в ампулах по 2 мл 2.5% раствора (50 мг).

Этмозин является производным фенотиазина, но не обладает нейролептическим действием. Начало действия при приеме внутрь — 2 ч, максимум — 6 ч, продолжительность действия — 10-24 ч. После внутривенного введения эффект наступает через несколько минут и продолжается около 20 мин.

Этмозин назначается в начальной дозе 200 мг каждые 8 ч, в последующем дозу можно увеличивать каждые 3 суток на 150 мг, максимальная суточная доза — 900 мг. Обычно наиболее выраженный антиаритмический эффект наступает через 1.5-2 суток.

Внутривенно этмозин вводится в дозе 100-150 мг (4-5 мл 2.5% раствора) медленно в течение 5 мин под контролем артериального

давления, предварительно препарат разводят в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Побочные действия этмозина наблюдаются в 10-15% случаев:

- головная боль, головокружения;
- тошнота, рвота, метеоризм, дисфагия;
- диплопия;
- онемение губ и языка;
- задержка мочеиспускания, импотенция;
- кожный зуд;
- мышечные подергивания, иногда судороги;
- артериальная гипотензия (при внутривенном введении);
- проаритмический эффект;
- замедление атриовентрикулярной проводимости.

Противопоказания к лечению этмозином:

- синоатриальная блокада и нарушение атриовентрикулярной проводимости II-III степеней;
- синдром слабости синусового узла;
- инфаркт миокарда с бессимптомной желудочковой аритмией;
- выраженная артериальная гипотензия;
- нарушения функции печени и почек.

В США использование этмозина разрешено только при угрожающих жизни желудочковых аритмиях.

Этацизин

Этацизин — производное фенотиазина, выпускается в таблетках по 0.05 г и в ампулах по 2 мл 2.5% раствора, содержащих 50 мг препарата. Этацизин значительно замедляет синоатриальную, предсердную, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость.

Препарат назначается вначале по 25-50 мг каждые 6-8 ч (3-4 раза в сутки). При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 200-250 мг в сутки.

Внутривенно можно вводить 2-4 мл (50-100 мг) в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5-10 мин. Более эффективно при меньших побочных явлениях внутривенное капельное введение (50-150 мг в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида). Побочные действия и противопоказания те же, что при лечении этмозином.

Боннекор

Боннекор (тиразизин) выпускается в таблетках по 0.05 и 0.1 г и в ампулах по 5 мл 0.5% раствора (25 мг). По механизму антиаритмического действия сочетает свойства препаратов IC класса и антагонистов кальция. При приеме внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 1-1.5 ч, период полувыведения — около 2 ч.

Боннекор назначают внутрь вначале в дозе 50 мг 2 раза в день, в дальнейшем при необходимости дозу увеличивают до 75-100 мг 2-3 раза в день.

Внутривенно вводится из расчета 0.3-0.6 мг/кг в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Повторное введение возможно не ранее чем через 6 ч.

Переносимость препарата хорошая. Однако иногда могут наблюдаться следующие *побочные явления*:

- сухость во рту и онемение слизистой полости рта;
- тошнота;
- головокружение;
- при внутривенном введении возможно ощущение жара, парестезии;
- удлинение интервала P-Q на ЭКГ и развитие аритмогенного эффекта.

Противопоказания:

- **атриовентрикулярная** блокада II-III степеней и блокада ножек пучка Гиса;
- выраженная недостаточность кровообращения;
- кардиогенный шок;
- острый период инфаркта миокарда;
- беременность и период кормления грудью;
- бронхиальная астма (в связи с содержанием в ампулах в качестве стабилизатора натрия бисульфата).

Из-за отсутствия длительных контролируемых исследований боннекор следует применять только для лечения **суправентрикулярных** и желудочковых аритмий, рефрактерных к другим антиаритмическим средствам.

Пропафенон

Пропафенон (пропанорм, ритмонорм) выпускается в таблетках и капсулах обычной длительности действия по 150, 250, 300, 375 и 500 мг; таблетках длительного действия по 250, 500, 750 и 1000 мг; в ампулах для парентерального введения по 20 мл, содер-

жащих 75 мг препарата. Пропафенон сочетает антиаритмические свойства IC класса и β -адреноблокаторов.

При приеме внутрь пропафенон абсорбируется почти полностью, но биодоступность его составляет 5-25%, период полувыведения — 6 ч. Пропафенон метаболизируется преимущественно в печени, основной его метаболит — 5-гидроксипропафенон тоже обладает антиаритмическим эффектом.

Начало действия обычных таблеток и капсул — через 1 ч, максимум действия — через 2-3 ч после приема, продолжительность эффекта — 8-12 ч.

При приеме внутрь начальная доза пропафенона составляет 150 мг 3 раза в день, через 3-4 суток при необходимости дозу повышают до 225 мг 3 раза в сутки и далее до 300 мг 3 раза в сутки. Начальные дозы при печеночной и почечной недостаточности меньше и повышают их медленнее.

Внутривенно пропафенон вводится в дозе 1-2 мг/кг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида (т.е. чаще всего 20 мл (75 мг) препарата в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида) 1-2 раза в день.

Побочные действия:

- снижение сократительной способности миокарда и усугубление сердечной недостаточности;
- **внутрижелудочковая блокада, брадикардия, синдром слабости синусового узла** (у 10% больных);
- проаритмический эффект (у 2-19% больных);
- тошнота, рвота, металлический привкус во рту, запоры;
- головокружение, нарушение зрения;
- нарушения сна, депрессия, снижение памяти;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения (очень редко);
- кожная сыпь.

При взаимодействии пропафенона с дигоксином концентрация последнего в крови возрастает; при взаимодействии с хинидином и циметидином метаболизм этих препаратов тормозится и концентрация их в крови возрастает.

Пропафенон считается относительно безопасным препаратом для лечения желудочковых и **суправентрикулярных** аритмий, включая аритмии при синдроме WPW. Однако в США пропафенон разрешен для купирования только опасных для жизни желудочковых аритмий в связи с тем, что он вызывает у некоторых больных проаритмический эффект, а также потому, что препараты этого же класса IC **энкаинид** и **флекаинид** вызывают достоверное повышение смертности больных с аритмиями после перенесенного инфаркта миокарда (Исследование CAST, 1989).

Аллапинин

Аллапинин выпускается в таблетках по 0.025 г и в ампулах по 2 мл 0.5% раствора (10 мг). Препарат является гидробромидом алкалоида лаппаконитина, получаемого из травы аконита (борца) белоустого. Аллапинин на 75% связывается с белками крови. Период полувыведения при внутривенном введении составляет 0.5-2 ч, при приеме внутрь — 1-5 ч. Подвергается интенсивному метаболизму в печени, наиболее важным метаболитом является дезацетиллаппаконитин.

Лечение внутрь начинают с дозы 0.025 г каждые 8 ч за 30 мин до еды, запивая теплой водой. Таблетки следует предварительно измельчить. При отсутствии эффекта дозу увеличивают, назначая по 0.025 г каждые 6 ч, а далее — по 0.05 г каждые 6-8 ч. Высшая разовая доза при приеме внутрь 0.15 г, суточная — 0.3 г.

Начало действия при приеме внутрь — через 40-60 мин, максимальный эффект проявляется через 4-5 ч, общая продолжительность действия — свыше 8 ч.

Внутривенно аллапинин вводят в дозе 0.3-0.4 мг/кг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить препарат внутривенно следует очень медленно, в течение 5-6 мин. При внутривенном введении действие препарата начинается через 15-20 мин, максимальный эффект наступает через 2 ч, длительность действия — 6-8 ч. При необходимости препарат вводится повторно в дозе 0.3 мг/кг не ранее, чем через 6 ч после первого введения.

Аллапинин может вводиться и внутримышечно в дозе 0.4 мг/кг каждые 6 ч.

Побочные действия аллапинина:

- головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове, атаксия;
- диплопия;
- гиперемия лица;
- замедление внутрижелудочковой проводимости;
- возможно аритмогенное действие.

Противопоказания к назначению аллапинина:

- атриовентрикулярная блокада II-III степеней;
- тяжелые почечная и печеночная недостаточность;
- выраженная сердечная недостаточность;
- синдром слабости синусового узла.

Флекаинид

Флекаинид (тамбокор) выпускается в таблетках по 0.05, 0.1 и 0.15 г. Препарат обладает одновременно антиаритмическими свойствами IC и III классов. Всасывается в желудочно-кишечном трак-

те полностью, максимальная концентрация в плазме достигается через 3 ч, период полувыведения составляет в среднем 20 ч. Примерно $\frac{2}{3}$ препарата подвергается метаболизму в печени, $\frac{1}{3}$ — выводится с мочой в неизмененном виде.

Начало действия — через 1-2 ч, максимум — через 3 ч после приема, продолжительность эффекта — 24-48 ч. Терапевтическая концентрация флекаинида в крови составляет 0.4-0.9 мкг/мл. Стабильная концентрация в крови достигается через 5-7 суток лечения.

Начальная доза препарата 100 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу осторожно увеличивают каждые 4 суток на 50 мг 2 раза в сутки, пока не будет получен эффект или суточная доза не составит 400 мг (200 мг 2 раза в сутки). При сердечной и почечной недостаточности дозу можно увеличивать с интервалами в 4 суток (под контролем концентрации флекаинида в крови).

Побочные реакции:

- токсические явления со стороны центральной нервной системы (головная боль, **головокружение**, тошнота, парестезии, чувство жара, нечеткость зрения);
- нарушение функции синусового узла (**синоатриальная блокада**, остановка синусового узла, **брадикардия**);
- **атриовентрикулярная блокада II-III степеней**;
- снижение сократительной функции миокарда.

Противопоказания к лечению флекаинидом:

- недостаточность кровообращения;
- синдром слабости синусового узла;
- атриовентрикулярная блокада;

Применение флекаинида ограничено только лечением опасных для жизни аритмий (см. выше).

Энкаинид

Энкаинид выпускается в капсулах по 0.025 и 0.05 г. Препарат полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени с образованием высокоактивных метаболитов. Период полувыведения препарата 1-2 ч у лиц с быстрым и 6-11 ч у лиц с медленным метаболизмом. Период полувыведения метаболитов — 6-12 ч.

Начальная доза препарата 0.025 г 3 раза в день. В дальнейшем Дозу постепенно увеличивают: через 3-5 суток назначают по 0.035 г 3 раза в сутки. При недостаточном эффекте можно повысить Дозу через следующие 3-5 дней до 50 мг 3 раза в сутки. Иногда применяют препарат в дозе 50 мг 4 раза в сутки, но не следует превышать дозу 200 мг в сутки.

Побочные реакции:

- головокружение, головная боль, расплывчатость изображения, сонливость;
- проаритмический эффект (в 3.4% случаев);
- замедление **атриовентрикулярной** проводимости;
- снижение сократительной способности миокарда;
- снижение функции синусового узла.

Противопоказания к назначению энкаинида:

- синдром слабости синусового узла;
- недостаточность кровообращения;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Энкаинид, как и флекаинид, применяется только при угрожающих жизни желудочковых аритмиях, стойкой желудочковой тахикардии. В США в настоящее время не выпускается.

Инкаинид

Инкаинид — химический дериват **новокаинамида**, вводится внутривенно в дозах 60-100 мг со скоростью 15 мкг/кг/мин либо принимается внутрь в капсулах по 50 мг 3 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 75-100 мг каждые 8 ч. Препарат всасывается полностью в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, период полувыведения — 8 ч. Побочные эффекты: головокружение, онемение губ, языка, диарея, диплопия.

2.2. Блокаторы β -адренорецепторов

Блокаторы β -адренорецепторов обладают следующими механизмами антиаритмического действия:

- Блокируют β -адренорецепторы миокарда (основной компонент антиаритмического действия), причем степень блокады зависит от состояния тонуса вегетативной нервной системы, он может быть более выражен при преобладании тонуса симпатической нервной системы. Как известно, **катехоламины** оказывают аритмогенное действие путем стимуляции β -рецепторов сердца. Блокируя β_1 -рецепторы миокарда, **β -адреноблокаторы** защищают его от аритмогенного эффекта избытка **катехоламинов** при гиперфункции симпатического отдела вегетативной нервной системы.
- Замедляют скорость спонтанной **диастолической** деполяризации и тем самым понижают автоматизм и возбудимость клеток проводящей системы сердца. Это приводит к снижению частоты **импульсации** клеток-водителей ритма как синусового

узла, так и эктопических очагов, следствием чего являются замедление сердечного ритма и исчезновение аритмии.

- Замедляют проводимость через атриовентрикулярный узел, но не влияют на проводимость по системе волокон Гиса-Пуркинье. Увеличивая время проведения импульса через атриовентрикулярный узел и его рефрактерность, уменьшают частоту желудочковых сокращений при таких суправентрикулярных аритмиях, как мерцание и трепетании предсердий.
- Мало влияют на потенциал действия клеток миокарда желудочков, но значительно укорачивают потенциал действия в волокнах Пуркинье, что приводит к более равномерной реполяризации в желудочках.
- Проявляют прямое мембраностабилизирующее действие (блокируют натриевые каналы) в концентрациях, превышающих терапевтическую.

Основные показания к назначению β -адреноблокаторов при аритмиях сердца:

- лечение мерцательной аритмии и трепетания предсердий;
- купирование и предупреждение суправентрикулярных тахикардий;
- лечение аритмий, вызванных гликозидной интоксикацией (в отсутствие атриовентрикулярной блокады I и III степеней), однако предварительно следует применить препараты калия и фенитоин (дифенин);
- лечение желудочковых аритмий (пароксизмальной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолы), однако в этих случаях β -блокаторы менее эффективны, чем антиаритмические средства I класса, за исключением ситуаций, когда аритмии явно обусловлены действием избытка катехоламинов;
- лечение аритмии у больных с пролапсом митрального клапана и гипертрофической кардиомиопатией;
- лечение суправентрикулярной экстрасистолы;
- лечение плохо переносимой синусовой тахикардии;
- после перенесенного инфаркта миокарда в целях снижения общей летальности и частоты внезапной смерти.

Классификацию β -адреноблокаторов см. в гл. "Лечение стенокардии напряжения".

Для лечения аритмий сердца наиболее часто применяют пропранолол, ацебуталол (сектраль), метопролол, надолол, пиндолол, эсмолол.

Пропранолол

Пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан) выпускается в таблетках по 0.01 и 0.04 г, в капсулах длительного действия по 0.16 г, в ампулах по 1 мл 0.1% раствора (1 мг в ампуле), по 5 мл 0.1% раствора (5 мг). Препарат является некардиоселективным β -адреноблокатором без внутренней симпатомиметической активности, полностью всасывается в тонком кишечнике и метаболизируется в печени. Биодоступность составляет 30%, максимальное действие наступает через 1.5-2 ч после приема внутрь. Терапевтическая концентрация анаприлина в плазме крови, обеспечивающая достаточную степень блокады β_1 -адренорецепторов и антиаритмическую активность, колеблется от 50 до 100 кг/мг. Период полувыведения малых доз пропранолола после приема внутрь составляет 2-3 ч, при увеличении дозы и длительном приеме — от 3 до 6 ч. После внутривенного введения антиаритмический эффект пропранолола наступает почти сразу. Внутривенная доза, равная 1 мг, соответствует 10 мг, принятым внутрь.

Методика перорального применения пропранолола. При лечении анаприлином (пропранололом) ориентируются на достижение β -блокирующего эффекта, о чем свидетельствует урежение ЧСС на 18-22% как в покое, так и при физической нагрузке. Вначале препарат назначается однократно в дозе 20 мг, через 1-2 ч (время развития максимального эффекта) регистрируют частоту пульса и уровень АД. Если урежение пульса невелико (менее 15%), то разовую дозу увеличивают каждый раз на 20-40 мг до достижения β -блокирующего эффекта. Разовые и суточные дозы значительно варьируют, но прием 20-80 мг внутрь каждые 6 ч обычно обеспечивает необходимое антиаритмическое действие. По данным Н. А. Мазура (1995), максимальная разовая доза колеблется от 40 до 160 мг, суточная доза — от 160 до 640 мг. Доза препарата может увеличиваться каждые 2-3 дня до достижения достаточной ЧСС.

Для перорального купирования пароксизмальных тахиаритмий пропранолол можно назначить однократно в дозе до 120-160 мг (под строгим контролем АД).

Отмена препарата после длительного лечения должна производиться постепенно, иначе возможно развитие синдрома отмены, что проявляется возобновлением аритмии, тахикардией, обострением ИБС, у больных с артериальной гипертензией — повышением АД.

Методика внутривенного применения пропранолола. Внутривенное введение применяется в экстренной ситуации. 1 мл 0.1% раствора пропранолола разводится в 10 мл изотонического раствора и вводится внутривенно медленно в течение 5-7 мин. При отсутствии эффекта введение препарата можно повторить в той же дозе. Максимально допустимая доза пропранолола при внутривенном введении — 0.15 мг/кг.

Побочные действия и противопоказания к назначению пропранолола и других β -адреноблокаторов см. в гл. "Лечение стенокардии напряжения".

При лечении β -адреноблокаторами нельзя давать эфирный наркоз, назначать ингибиторы моноаминоксидазы (ниаламид), **трициклические** антидепрессанты (может развиваться гипертонический криз), резерпин, **клофелин** (возможно развитие коллапса), инсулин (возможна гипогликемия).

Антиаритмическая эффективность других β -адреноблокаторов значительно меньше, чем пропранолола.

Ацебуталол

Ацебуталол (сектраль) выпускается в таблетках по 0.2 и 0.4 г, в ампулах по 5 мл 0.5% раствора (25 мг). Является кардиоселективным β -адреноблокатором с умеренной внутренней симпатомиметической активностью. Всасываемость в кишечнике составляет 70%, β -блокирующая активность ниже, чем у пропранолола. Ацебуталол интенсивно метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов, наиболее активным является диацетол, обладающий антиаритмическим эффектом. Максимум действия препарата развивается через 1.5-2 ч, период полувыведения составляет 3-4 ч.

Начальная доза **ацебуталола** составляет 200 мг внутрь каждые 12 ч. Разовую дозу можно повышать до 600 мг каждые 12 ч до получения антиаритмического эффекта.

Метопролол

Метопролол (спесикор, селокен, **беталок**, лопрезор) выпускается в таблетках по 0.05 и 0.1 г. Является кардиоселективным β_1 -адреноблокатором, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, период полувыведения 4 ч. Метаболизируется в печени с образованием двух активных метаболитов. Средняя терапевтическая концентрация в крови — 50-100 мг/мл.

Начальная доза **метопролола** — 50 мг 2 раза в день. Максимальная разовая доза — 200 мг, суточная — 400 мг. При назначении больших доз увеличивают количество приемов.

Надолол

Надолол (коргард, солгол) выпускается в таблетках по 0.04 и 0.08 г. Неселективный пролонгированный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Препарат абсорбируется в кишечнике на 30%, период полувыведения достигает 17-24 ч, максимальная концентрация в крови достигается через 1-4 ч. Препарат обладает выраженным отрицательным **хронотропным** и **инотропным**, гипотензивным действием.

Надолол назначается вначале по 20 мг 1-2 раза в день, затем еженедельно доза увеличивается на 20-40 мг и постепенно доводится до максимальной суточной дозы до 160-200 мг.

Пиндолол

Пиндолол (вискен) выпускается в таблетках по 0.005 и 0.01 г, а также в форме таблеток продленного действия по 0.02 г. Некардиоселективный β -адреноблокатор. Максимальная терапевтическая концентрация в крови 30 мг/мл, период полувыведения составляет 3-4 ч.

Начальная доза — 5 мг 3 раза в день, при необходимости постепенно увеличивают дозу до 10 мг 3 раза в день.

Эсмолол

Эсмолол выпускается в ампулах по 10 мл 25% раствора для внутривенного капельного введения после предварительного разведения, а также в ампулах по 10 мг/мл для болюсного введения насыщающей дозы. Эсмолол — β_1 -кардиоселективный адреноблокатор, который гидролизует эстеразой эритроцитов до неактивных метаболитов и метанола. Период полувыведения — 9 мин. После прекращения внутривенной инфузии β -адреноблокирующее действие прекращается в течение 10-20 мин. Применяется для экстренного купирования аритмий. Внутривенно препарат вводится следующим образом. Вначале вводят насыщающую дозу 0.5 мг/кг в течение 1 мин, затем две ампулы (5 г препарата) растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия и вводят со скоростью 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин. При отсутствии эффекта повторяют введение насыщающей дозы и повышают скорость введения до 100 мкг/кг/мин. Если необходимо, дозу увеличивают, повторяя введение насыщающей дозы и повышая скорость инфузии на 50 мкг/кг/мин каждые 4 мин до 200 мкг/кг/мин. После получения антиаритмического эффекта введение насыщающей дозы прекращают, а скорость поддерживающей инфузии постепенно увеличивают. Во время внутривенного введения эсмолола необходимо тщательно следить за артериальным давлением, частотой пульса, дыханием. В менее острых случаях рекомендуют вводить эсмолол со скоростью 50 мкг/кг/мин без введения насыщающей дозы, скорость введения можно увеличивать на 50 мкг/кг/мин каждые 30-40 мин.

Общая продолжительность поддерживающей инфузии при достижении эффекта и хорошей переносимости должна быть не более 24-48 ч с последующим переходом на прием внутрь других β -адреноблокаторов, например пропранолола.

Алпронолол

Алпронолол (аптин) — некардиоселективный β -адреноблокатор, обладающий собственной симпатомиметической активностью,

выпускается в таблетках по 0.05 г. Назначается вначале по 0.05 г 3-4 раза в день, далее доза постепенно увеличивается до 0.01 г 3 раз в день, в некоторых случаях приходится повышать дозу до 0.01 г 4 раза в день (под контролем артериального давления).

Тразикор

Тразикор — некардиоселективный β_1 -адреноблокатор, обладающий собственной симпатомиметической активностью, выпускается в таблетках по 0.02 и 0.08 г, начальная доза — 0.02 г 3 раза в день, в дальнейшем доза постепенно увеличивается до 120-240 мг в сутки.

Корданум

Корданум — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью, выпускается в драже по 0.05 г. Начальная доза 0.05 г 3 раза в день, при отсутствии эффекта можно повысить дозу до 0.01-0.02 г 3 раза в день.

Побочные действия и противопоказания к лечению β -адреноблокаторами изложены в гл. "Лечение стенокардии".

2.3. Антиаритмические средства, увеличивающие потенциал действия и замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)

Антиаритмические препараты III класса блокируют калиевые каналы, удлиняют потенциал действия и реполяризацию, в меньшей степени снижают проводимость. В результате удлиняется рефрактерный период, а способность мембран к спонтанной диастолической деполяризации уменьшается. Кроме того, эти препараты оказывают антиадренергическое и мембраностабилизирующее действие.

Общие показания для применения препаратов этой группы:

- угрожающие жизни желудочковые аритмии;
- желудочковые аритмии, рефрактерные к другим антиаритмическим препаратам.

Амиодарон

Амиодарон (кордарон, седакорон) выпускается в таблетках по 0.2 г и в ампулах по 3 мл 5% раствора (150 мг). Является производным бензофурана, по химическому строению близок к тироксину.

Относится к антиаритмическим препаратам III класса, но одновременно является неконкурентным блокатором α -, β -адренергических и мускариновых рецепторов, ингибирует связывание тиреоидного гормона с соответствующим рецептором. Блокада адренорецепторов обуславливает антиангинальный эффект. В желудочно-кишечном тракте всасывается около 50% препарата, мак-

симальная концентрация в крови достигается через 3-8 ч. Препарат **липофилен** и активно накапливается во многих органах и тканях. Период насыщения — 10 суток и более. **Кордарон** медленно захватывается тканями и медленно из них высвобождается. Период полувыведения у большинства больных составляет 40-55 суток. Полное антиаритмическое действие проявляется через 2-3 недели при **пероральном** лечении, даже если применяются нагрузочные дозы. В связи с длительным периодом полувыведения антиаритмическое действие кордарона сохраняется после прекращения приема достаточно долго.

Кордарон ингибирует превращение тироксина в **трийодтиронин** и блокирует захват этих гормонов миокардом и печенью. Это ослабляет влияние Т₃ и Т₄ на миокард.

В ходе метаболизма кордарона в кишечнике образуется активный метаболит дезэтиламиодарон.

Кордарон и его метаболит хорошо растворяются в липидах и накапливаются в жировой и мышечной тканях. Главный путь выведения — экскреция с желчью, в незначительной степени выделяется почками.

Показания к назначению кордарона в качестве антиаритмического средства:

- **суправентрикулярная** и желудочковая **экстрасистолия**;
- **суправентрикулярная** и желудочковая **пароксизмальная тахикардия**;
- купирование пароксизма мерцательной аритмии и трепетания предсердий;
- профилактика пароксизма мерцательной аритмии и трепетания предсердий;
- профилактика и лечение **пароксизмальных** аритмий при синдроме преждевременного возбуждения желудочков;
- профилактика фатальных пароксизмальных аритмий и фибрилляции желудочков у больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих аритмии;
- снижение частоты сокращений сердца при постоянной форме мерцательной аритмии.

Кроме того, кордарон применяется в качестве **антиангинального** средства при ишемической болезни сердца (см. гл. "Лечение стенокардии").

Методика перорального применения кордарона при аритмиях сердца. Вначале проводят насыщающую терапию и назначают препарат по 600-800 мг/сут (редко до 1200 мг/сут) в течение 1-3 недель, затем дозу кордарона постепенно снижают до 400-800 мг/сут в течение 1-3 недель, а затем до поддерживающей дозы 400 мг/сут (в 1-2 приема) и даже 200 мг 1 раз в день. В связи с **выра-**

женной способностью кордарона к кумуляции может использоваться прерывистая схема поддерживающего лечения — препарат применяется 5 дней в неделю.

Методика внутривенного введения кордарона. Препарат вводится внутривенно медленно в дозе 6-8 мл 5% раствора (300-400 мг) в течение 3-5 мин. При более быстром введении кордарона может значительно снизиться артериальное давление, при более медленном введении может не проявиться антиаритмический эффект. Антиаритмическое действие длится недолго после однократного внутривенного введения кордарона. Поэтому далее, если это необходимо, назначается внутривенное капельное введение препарата — 300 мг в 300 мл 5% раствора глюкозы 2 раза в день. На 4-5-й день от начала лечения с использованием внутривенных вливаний переходят на прием кордарона внутрь: в течение 7 дней по 1 таблетке (0.2 г) 3 раза в день, затем по 1 таблетке (0.2 г) в день в течение 5 дней в неделю.

В США приняты следующие рекомендации по внутривенному введению амиодарона (кордарона) при угрожающих жизни аритмиях:

- общая суточная доза в первые сутки должна составить около 1000 мг;
- начальная инфузия: 150 мг препарата разводят в 100 мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно в течение 10 мин;
- для продолжения медленной инфузии 18 мл раствора амиодарона (900 мг) разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят вначале со скоростью 1 мг/мин в течение 6 ч, далее переходят на поддерживающую инфузию со скоростью 0.5 мг/мин в течение 18 ч;
- в дальнейшем, после первых 24 ч инфузии амиодарона, можно продолжать поддерживающую инфузию со скоростью 0.5 мг/мин;
- при развитии повторного эпизода желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков можно дополнительно ввести 150 мг амиодарона в 100 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 мин;
- после стабилизации состояния больного амиодарон назначается внутрь для поддерживающего лечения.

Побочные действия кордарона:

- развитие в легких **интерстициального фиброза** (у 5-15% больных) при длительном лечении в дозе больше 400 мг/сут;
- фотосенсибилизация; изменение цвета кожи (возможно фиолетовое окрашивание);

- снижение функции щитовидной железы; в связи с блокадой периферического превращения Т4 в Т3 у многих больных с нормальной функцией щитовидной железы отмечается повышение в крови уровня Т4 и снижение — Т3; у некоторых больных возможно появление симптомов тиреотоксикоза;
- микроотложения в роговице (выявляются при офтальмоскопии в боковом свете щелевой лампы); возможно нарушение зрения;
- влияние на сердечно-сосудистую систему — синусовая брадикардия, замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, проаритмический эффект (у 2-5% больных);
- диспептические явления: тошнота, редко — рвота; у некоторых больных возможны запоры;
- проходящее повышение уровня аланиновой аминотрансферазы в крови; при повышении ее уровня по сравнению с нормой в 2-3 раза кордарон необходимо отменить;
- эмбриотоксичность;
- влияние на нервную систему — парестезии (проявление периферической нейропатии), головные боли, головокружения, нарушения сна, памяти, атаксия.

Противопоказания к лечению кордароном:

- брадикардия;
- нарушения атриовентрикулярной и синоаурикулярной проводимости;
- артериальная гипотензия;
- бронхиальная астма;
- нарушения функции щитовидной железы;
- беременность;
- исходное удлинение интервала Q-T

Кордарон повышает концентрацию в крови дигоксина, при одновременном применении этих препаратов дозу дигоксина надо уменьшить вдвое. При одновременном применении амиодарона и хинидина, новокаинамида, фенитоина или флекаинида концентрация названных препаратов в крови увеличивается.

Бретилия тозилат

Бретилия тозилат (орнид, бретиллол) выпускается в ампулах по 10 мл 5% раствора, вводится внутривенно.

Начало антиаритмического действия практически совпадает с началом внутривенного введения, максимальный эффект проявля-

ется через 15-20 мин. Период полувыведения составляет 4-17 ч. **Бретилия тозилат** накапливается в миокарде, через сутки 70-80% препарата выводится в неизмененном виде с мочой.

Показания к назначению бретилия тозилата:

- желудочковая тахикардия, рефрактерная к действию **лидокаина, мексита, новокаинамида** и других антиаритмических средств;
- **фибрилляция** желудочков; **бретилий** иногда может оказаться эффективным при фибрилляции желудочков, рефрактерной к стандартным реанимационным мероприятиям, включая дефибрилляцию.

Методика лечения бретилием:

а) при фибрилляции желудочков бретилий вводят внутривенно в дозе 5 мг/кг (т.е. 6-7 мл 5% раствора) **струйно** без разведения и повторяют дефибрилляцию через 1 мин. Если фибрилляция желудочков сохраняется или рецидивирует, то вводят повторно 10 мг/кг;

б) при рефрактерной к антиаритмической терапии желудочковой тахикардии бретилия тозилат вводят внутривенно в дозе 5 мг/кг в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10 мин и далее налаживают внутривенное капельное вливание со скоростью 2 мг/мин (500 мг препарата разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту) При быстром введении бретилия возможны падение артериального давления, тошнота, рвота.

Побочные действия бретилия:

- артериальная гипотензия; бретилий воздействует на вегетативную нервную систему, накапливается в периферических **адренергических** нервных окончаниях; сначала проявляется симпатомиметическое действие вследствие высвобождения **норадреналина**. В дальнейшем выброс **норадреналина** блокируется, что проявляется артериальной гипотензией;
- усугубление аритмии и кратковременное повышение АД в связи с выбросом катехоламинов в ответ на введение бретилия;
- тошнота, рвота, слюнотечение;
- головокружение;
- кожные сыпи;
- нарушение функции почек.

При одновременном применении бретилия, диуретиков, вазодилататоров может проявиться резко выраженный гипотензивный эффект.

Противопоказания к лечению бретилием:

- артериальная гипотензия;
- феохромоцитома;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- выраженная почечная недостаточность;
- интоксикация сердечными гликозидами; однако существует и другая точка зрения, согласно которой можно применить бретилий при аритмиях, обусловленных гликозидной интоксикацией, при отсутствии эффекта от лечения препаратами калия хлорида и дифенина.

Соталол

Соталол (сотакор, бетапейс) является β -адреноблокатором, но в отличие от истинных β -адреноблокаторов он удлинняет потенциал действия миокардиальных клеток, а также рефрактерные периоды в предсердиях, желудочках, в проводящей системе.

Препарат выпускается в таблетках по 40, 80, 160, 200 и 240 мг, в ампулах, содержащих 4 мл 1% раствора для внутривенного введения.

Соталол не метаболизируется в печени, не связывается белками крови и выделяется почками. Период полувыведения соталолла составляет 15 дней. Препарат применяется преимущественно для купирования суправентрикулярных аритмий. Кроме того, он обладает выраженным антиангинальным эффектом и применяется для лечения ИБС, а также артериальной гипертензии (в связи с гипотензивным эффектом).

Начало антиаритмического эффекта после приема внутрь — через 1 ч, максимум действия — через 2.5-4 ч, продолжительность эффекта — 24 ч. После внутривенного введения 40 мг соталолла эффект наступает через 5 мин и продолжается 90-120 мин.

Прием препарата внутрь начинают с суточной дозы 80-160 мг (в 2 приема), при необходимости суточную дозу можно повысить до 320 мг. Для купирования желудочковых аритмий вводят внутривенно 40 мг препарата, затем при достижении эффекта через 1 час можно перейти на поддерживающую терапию — прием таблеток внутрь. Максимальный антиаритмический эффект наступает при таком лечении через 3 дня. Поэтому при отсутствии эффекта через 3 дня возможно последующее увеличение дозы.

Побочные действия и противопоказания те же, что для β -адреноблокаторов (см. гл. "Лечение стенокардии").

Нибентан

Нибентан синтезирован в НИХФИ (г. Москва), выпускается в ампулах по 2 мл 1% раствора, является "чистым" антиаритмическим препаратом III класса, оказывающим селективное пролонгированное действие на реполяризацию и рефрактерность. Препарат предупреждает фибрилляцию желудочков, купирует суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма. Методика лечения нибентаном: 2 мл препарата (0.02 г) растворяют в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 5 мин. При необходимости введение препарата повторяют в той же или половинной дозе через 15 мин. Нибентан не влияет на атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость и сократимость миокарда.

2.4. Антиаритмические средства IV класса — блокаторы медленных кальциевых каналов

Антиаритмические препараты IV класса — блокаторы (антагонисты) кальциевых каналов селективно блокируют медленные кальциевые L-каналы и ток Ca^{++} внутрь миокардиоцитов. В физиологических условиях медленный ток Ca^{++} участвует только в деполяризации синусового и атриовентрикулярного узлов, но при аритмиях появляется и в измененном миокарде предсердий и желудочков.

Среди антагонистов кальция антиаритмическим эффектом обладают препараты группы верапамила и дилтиазем. Эти препараты уменьшают трансмембранный потенциал покоя и удлиняют рефрактерный период, в результате замедляется проводимость и снижается автоматизм синусового узла, подавляется механизм возвратного возбуждения при суправентрикулярных тахикардиях.

Верапамил

В качестве антиаритмического средства верапамил (изоптин, финоптин) используется в таблетках по 0.04 и 0.08 г; и ампулах по 2 мл 0.25% раствора (5 мг).

Антиаритмический эффект верапамила обусловлен прежде всего замедлением проведения в атриовентрикулярном узле, благодаря чему снижается частота сокращений сердца при мерцательной аритмии, трепетании предсердий. Верапамил эффективен при суправентрикулярной тахикардии, если атриовентрикулярное соединение служит частью волны re-entry.

Действие верапамила начинается в течение 1-2 мин после внутривенного введения и достигает максимума через 10-15 мин. Влияние на атриовентрикулярный узел сохраняется около 6 ч после внутривенного введения. Период полувыведения составляет 4-12 ч.

Показания к лечению верапамилом:

- купирование суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии;
- снижение ЧСС при мерцательной аритмии и трепетании предсердий;
- суправентрикулярная экстрасистолия;
- предупреждение пароксизмов суправентрикулярной тахикардии.

При желудочковых тахикардиях верапамил неэффективен.

Методика лечения верапамилом:

а) прием верапамила внутрь — 80 мг каждые 6-8 ч. Обычная суточная доза — 240-480 мг. Дозу следует уменьшить при заболеваниях печени;

б) внутривенное введение верапамила. Начальную дозу 5-10 мг (2-4 мл 2.5% раствора) вводят медленно струйно в течение 2-3 мин. По мнению некоторых специалистов необходимо более быстрое введение (за 30 с), что значительно эффективнее. Если первое введение не купировало приступ тахикардии, производится повторное внутривенное введение препарата в дозе 5 мг (2 мл 2.5% раствора). Суммарная доза верапамила для купирования тахикардии может достигать 40 мг.

Побочные действия верапамила:

- синусовая брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- артериальная гипотензия (наблюдается обычно при внутривенном введении препарата, а также при приеме внутрь в больших дозах);
- снижение сократительной способности миокарда.

Противопоказания к лечению верапамилом:

- синдром слабости синусового узла;
- атриовентрикулярная блокада II-III степеней;
- прогрессирующая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, пароксизмальная постоянная форма мерцательной аритмии у больных с синдромом WPW, так как верапамил уменьшает длительность рефрактерного периода дополнительного пути и ускоряет проведение по нему возбуждения, в результате частота желудочковых сокращений увеличивается.

Дилтиазем

Дилтиазем (дилзем, кардизем, дилрен, кардил) — антагонист кальция, по механизму действия аналогичный верапамилу. В отличие от верапамила меньше угнетает сократительную способность миокарда.

Показания к назначению дилтиазема те же, что и у верапамила.

Внутривенное введение для купирования пароксизма аритмии начинают с болюса в дозе 0.25 мг/кг (вводить медленно в течение 5 мин), средняя доза — 20 мг, при необходимости возможно повторное введение через 15 мин в дозе 0.35 мг/кг.

Для снижения частоты желудочковых сокращений при трепетании или мерцании предсердий применяется внутривенное болюсное введение дилтиазема в дозе 20-25 мг с последующим внутривенным капельным введением вначале со скоростью 5-10 мг/ч, скорость инфузии можно постепенно повысить до 15 мг/ч.

Внутрь дилтиазем принимают в дозе 270-360 мг/сут.

Бепридил

Бепридил — антагонист кальция, действующий также на быстрые натриевые и, возможно, калиевые каналы. Препарат умеренно расширяет комплекс QRS, удлинняет интервал P-Q. Период полувыведения оставляет около 30 ч, поэтому бепридил можно применять 1 раз в сутки.

Для купирования суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии препарат вводят внутривенно в дозе 2 мг/кг. Внутрь применяют в дозе 200-400 мг 1 раз в сутки.

Бепридил замедляет синусовый ритм, понижает общее периферическое сопротивление и усиливает коронарный кровоток. Удлинение интервала Q-T может сопровождаться проаритмическим эффектом.

2.5. Другие антиаритмические средства

2.5.7. Препараты, стимулирующие пуринергические рецепторы

Пуринергические рецепторы сердца (АО через регуляторный белок (Gk) связаны с функцией калиевого канала и воздействуют на молекулярном уровне подобно M2-рецепторам (мускариновым).

Мускариновых рецепторов особенно много в предсердиях, они связаны с калиевым каналом $I_{K(Ach)}$ с помощью регуляторного протеина (Gk). Кроме того, мускариновые рецепторы, взаимодействуя с другим протеином (Gi), ингибируют аденилциклазу и модулируют работу кальциевого ($ICa-L$), калиевого и частично натриевого каналов.

Стимуляторами пуринергических рецепторов являются аденозин и натрия аденозинтрифосфат.

Аденозин

Аденозин (аденокард) выпускается в ампулах по 2 мл, 1 ампула содержит 6 мг препарата. Аденозин является эндогенным нуклеотидом, угнетает автоматизм синусового узла, замедляет проведение в **атриовентрикулярном** узле и удлиняет его рефрактерный период. Аденозин применяется для купирования **пароксизмальных реципрокных** тахикардии из **атриовентрикулярного** соединения, а также при **ортодромных суправентрикулярных** тахикардиях, возникающих у больных с синдромом WPW. Эти виды суправентрикулярных тахикардии купируются блокадой проведения в атриовентрикулярном узле. Аденозин не восстанавливает синусовый ритм при мерцании и трепетании предсердий и желудочковой тахикардии.

После быстрого струйного внутривенного введения **аденозин** захватывается эритроцитами и эндотелием и превращается в **электрофизиологически** неактивные метаболиты инозин и **аденозин-монофосфат**. Период полувыведения **аденозина** — 10 с.

Аденозин вводится внутривенно быстро в течение 5 с в количестве 2 мл (6 мг). Если **суправентрикулярная** тахикардия не прекращается через 1-2 мин, вводят повторно внутривенно 4 мл (12 мг) аденозина. При необходимости эту дозу можно повторить еще раз. При неэффективности всех трех болюсов дальнейшее введение аденозина нецелесообразно, не следует также увеличивать дозу препарата при **болюсных** введениях.

Побочные эффекты аденозина:

- резкая гиперемия лица (у 18% больных);
- проаритмический эффект: возможно развитие желудочковой тахикардии;
- одышка (у 12% больных);
- головокружение, тяжесть в голове;
- тошнота, металлический привкус во рту;
- ощущение давления в грудной клетке (у 7% больных).

Указанные побочные явления быстро проходят после окончания внутривенного введения.

Антагонистами аденозина являются кофеин и **теофиллин**. Поэтому больным, получающим эти препараты, нужны большие дозы аденозина. **Дипиридамол (курантил)** усиливает действие аденозина.

*Противопоказаниями к лечению **аденозином** являются:*

- гиперчувствительность к **аденозину**;
- синдром слабости синусового узла;
- **атриовентрикулярная** блокада II и III степеней.

Натрия аденозинтрифосфат

Натрия аденозинтрифосфат выпускается в ампулах по 1 мл 1% раствора. Препарат применяется по тем же показаниям, что и аденозин. Считают, что антиаритмический эффект обусловлен образующимся при распаде АТФ аденозином (механизм действия аденозина см. выше). Препарат вводят внутривенно в течение 1-5 с в количестве 1-2 мл (10-20 мг). Купирование реципрокных А-В-тахикардий происходит практически сразу (через 5-10 с, иногда через 20-40 с) после введения препарата. Однако продолжительность действия натрия аденозинтрифосфата не превышает 2 мин.

При отсутствии эффекта можно через 2 мин повторить внутривенное введение препарата в количестве 2 мл.

Побочные явления и противопоказания к назначению те же, что у аденозина.

2.5.2. Препараты калия

Препараты калия уменьшают скорость спонтанной диастолической деполяризации, возбудимость синусового узла и предсердий, проводимость в предсердиях, желудочках и атриовентрикулярном узле.

Калия хлорид

Калия хлорид выпускается в ампулах по 50 мл 4% раствора, в виде 10% раствора для приема внутрь, в таблетках по 0,5 и 1 г.

Основные показания к назначению калия хлорида: лечение и профилактика почти всех **суправентрикулярных** и желудочковых аритмий, особенно обусловленных **гипокалиемией** и **гипокалигестией** миокарда (интоксикация сердечными **гликозидами**, алкогольная кардиопатия, инфаркт миокарда).

Антиаритмическое действие солей калия проявляется при увеличении концентрации калия в крови на 1-1,5 ммоль/л. При этом уменьшается выход из клетки калия, тем самым снижается поступление натрия в клетку, уменьшается скорость спонтанной медленной диастолической деполяризации. Соли калия уменьшают также механизм *ге-entry*: с одной стороны, калий сокращает функциональный рефрактерный период и купирует блокаду в одном направлении; с другой стороны, он может создавать двунаправленную блокаду и устранять механизм *ге-entry*.

Калия хлорид вводится внутривенно капельно в количестве 20-40 **ммоль**¹ (т.е. 1,5-3 г калия хлорида, или 37,5 мл — 75 мл 4% раствора) в 500 мл 10% раствора глюкозы с добавлением 10 ЕД инсулина, скорость вливания — около 40-50 капель в минуту. Максимальная суточная доза калия хлорида для внутривенного введения составляет 100 ммоль (т.е. 7,5 г) или 2 ммоль/кг.

¹ 1 ммоль калия хлорида = 74,5 мг калия хлорида.

1 г калия хлорида = 13,4 ммоль калия хлорида.

Раствор, содержащий 5 или 10% раствор глюкозы, калия хлорид и инсулин, называется *поляризующей смесью*. Механизм действия основан на поляризации клеточных мембран миокарда. Глюкоза с инсулином увеличивают вход калия внутрь клеток. Инсулин ускоряет транспорт глюкозы через клеточную мембрану и, повышая внутриклеточное накопление калия и глюкозы, способствует улучшению процессов окислительного фосфорилирования.

Побочные эффекты при внутривенном введении калия хлорида:

- снижение артериального давления;
- **брадикардия**;
- замедление **атриовентрикулярной** проводимости;
- тошнота, рвота;
- парестезии (один из ранних признаков передозировки калия);
- при быстром введении калия хлорида возможно усугубление аритмии и даже развитие **мерцания** желудочков или асистолии.

При отсутствии тошноты и рвоты калия хлорид может назначаться **перорально** — 2-3 г (20-30 мл 10% раствора) в 100 мл томатного или апельсинового сока, а потом 1.5 г каждые 4-6 ч до достижения эффекта. Максимальная **пероральная** доза калия — 3 ммоль/кг (223 мг/кг калия хлорида). Указанные дозы применяют лишь в течение 1-2 дней до исчезновения **гипокалиемии** или аритмии.

Противопоказания к лечению калия хлоридом:

- хроническая и острая почечная недостаточность, сопровождающаяся **гиперкалиемией**;
- синдром слабости синусового узла;
- атриовентрикулярная блокада.

Антидотами калия хлорида являются 10% растворы натрия хлорида и кальция хлорида, которые вводятся внутривенно при передозировке калия хлорида.

Панангин

Панангин — комбинированный препарат, который выпускается по 10 мл, в 1 ампуле содержится 0.452 г калия аспарагината (103.3 мг калия) и 0.74 г магния аспарагината (33.7 мг магния).

В качестве антиаритмического средства панангин применяется по тем же показаниям, что и калия хлорид. Эффект панангина невелик в связи с **небольшим** содержанием калия в препарате. Наиболее целесообразно вводить внутривенно капельно в виде

поляризующей смеси следующего состава: панангина 50-80 мл, инсулина 8 ЕД, 10% раствора глюкозы 300 мл.

Панангин выпускается также в таблетках или драже. В 1 драже панангина содержится 0.158 г калия аспарагината (36.2 мг калия) и 0.14 мг магния аспарагината (11.8 мг магния). Антиаритмическим эффектом **пероральная** форма панангина практически не обладает в связи с очень малым содержанием калия.

Близкими к панангину являются препараты **аспаркам** и **тром-кардин**: 1 таблетка содержит 0.175 г калия аспарагината (36.2 мг калия) и 0.175 г магния аспарагината (11.8 мг магния); 1 ампула 10 мл содержит 450 мг калия аспарагината и 400 мг магния аспарагината.

2.5.3. Соли магния

Магния сульфат эффективен при желудочковой тахикардии типа "пируэт" у больных с удлинённым интервалом Q-T.

Назначается магния сульфат внутривенно болюсом (2-4 г за 1-2 мин), затем в виде внутривенной капельной инфузии (3-20 мг/мин) в течение 2 ч. Можно вводить магния сульфат в составе поляризующей смеси. Магния сульфат выпускается в ампулах по 10 мл 25% раствора (2.5 г).

При внутривенном введении магния сульфата возможны опасные **побочные явления**:

- резкое падение артериального давления (вплоть до коллапса);
- остановка дыхания.

При остановке дыхания следует сразу ввести внутривенно антидот калия хлорида — **кальция хлорид** в количестве 10 мл 10% раствора.

Антиаритмическое действие магния сульфата сходно с действием калия. Однако, если соли калия более эффективны при предсердной форме **пароксизмальной** тахикардии и, естественно, при аритмиях вследствие интоксикации сердечными **гликозидами**, то магния сульфат более эффективен при желудочковой тахикардии. При желудочковой тахикардии, сопровождающейся артериальной **гипотензией**, целесообразно комбинировать магния сульфат с симпатомиметиками (например, 0.5 мл 1% раствора мезатона).

2.5.4. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды оказывают **ваготропное** влияние, уменьшают автоматизм синусового узла, замедляют ритм сердца. Кроме того, сердечные гликозиды замедляют проводимость в **атриовентрикулярном** узле в связи с уменьшением скорости подъема потенциала действия и удлинением рефрактерного периода. В терапевтических дозах сердечные гликозиды не изменяют эффективный рефрактерный период желудочков, поэтому их применение при желудочковых аритмиях нецелесообразно. Вследствие

повышения отрицательного **дромотропного** влияния блуждающего нерва на сердце увеличивается длительность рефрактерного периода **атриовентрикулярного** узла и уменьшается скорость проведения импульсов к желудочкам. В результате снижается частота сокращений желудочков и удлиняется диастола.

Показания к назначению сердечных гликозидов как антиаритмических средств:

- **суправентрикулярные** тахикардии;
- мерцание и трепетание предсердий у больных с сердечной недостаточностью;
- перевод трепетания предсердий в мерцательную аритмию для облегчения восстановления синусового ритма;
- перевод **пароксизмальной** мерцательной аритмии с частыми пароксизмами, резистентными к другой антиаритмической терапии, в постоянную **нормосистолическую** форму мерцания предсердий, что прогностически благоприятнее.

Противопоказания:

- **брадикардия**;
- **синоаурикулярная** блокада;
- **атриовентрикулярная** блокада;
- аритмии при передозировке сердечных гликозидов;
- **пароксизмальная** желудочковая тахикардия;
- пароксизмы мерцательной аритмии у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков.

Наиболее часто в качестве антиаритмических средств применяются строфантин и дигоксин.

Дигоксин

Дигоксин вводится внутривенно медленно в 20 мл 40% раствора глюкозы, вначале в нагрузочной дозе 0.25-0.5 мг (т.е. 1-2 мл 0.25% раствора), а далее по 0.1-0.3 мг через каждые 4-8 ч, общая суточная доза — не более 1 мг (4 мл 0.25% раствора), затем назначается поддерживающая доза 0.125-0.25 мг/сут.

Строфантин

Строфантин вводится внутривенно медленно в 20 мл 40% раствора глюкозы, вначале в дозе 0.25 мг (0.5 мл 0.05% раствора), а затем по 0.125 мг через 4 ч, при необходимости дважды. Не следует превышать суточную дозу 0.5 мг (1 мл 0.05% раствора).

Действие строфантина начинается через 5-10 мин и достигает максимума через 30-40 мин, дигоксина — соответственно — через 20 мин и 2 ч.

Побочные действия сердечных гликозидов см. в гл. "Лечение недостаточности кровообращения".

2.5.5. Финлепсин

Финлепсин (карбамазепин) — выпускается в таблетках по 0.2 г, проявляет антиаритмическое действие при частой экстрасистолии и пароксизмальных тахикардиях. Назначается по 0.1 г 2 раза в сутки, затем доза увеличивается до получения эффекта, средняя суточная доза составляет 0.4-0.7 г.

Возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, головокружение.

3. Аритмогенное действие антиаритмических средств

Аритмогенное (проаритмическое) действие антиаритмических препаратов — это усиление аритмии или возникновение не наблюдавшейся ранее формы аритмии при лечении антиаритмическим средством. Любой антиаритмический препарат может проявить аритмогенный эффект.

По данным Н. А. Мазура и А. Абдалла (1995), аритмогенное действие антиаритмических препаратов наблюдается в 6-16% случаев, причем может развиваться любой вид нарушения сердечного ритма, но наиболее часто наблюдается желудочковая тахикардия,

Табл. 29. Частота выявления аритмогенного действия антиаритмических препаратов

Препарат	Частота аритмогенного действия (в %), 24-часовое ЭКГ-наблюдение
Хинидин	1-16
Новокаинамид	9
Ритмилен	1-8
Мекситил	1-8
Токаирид	14-16
Пропафенон	6
Энкаинид	12-15
Флекаинид	9-12
Пропранолол	14-16
Пиндолол	14-16
Метопролол	6-8
Кордарон	5
Комбинация 2-х препаратов	3.5

особенно типа "пируэт".

Частота аритмогенного действия антиаритмических препаратов представлена в табл. 29 (Н. А. Мазур, 1995)

Podrid (1989) описывает следующие типы аритмогенного действия антиаритмических препаратов:

/ . Ухудшение течения существующих аритмий:

- увеличение числа желудочковых экстрасистол, или появление парных желудочковых экстрасистол, или коротких эпизодов пароксизмальной желудочковой тахикардии;
- переход коротких пароксизмов в более длительные периоды желудочковой тахикардии;
- увеличение частоты длительных периодов желудочковой или наджелудочковой тахикардии;
- появление аритмий, которые стало трудно или невозможно купировать.

// . Появление новых аритмий:

- суправентрикулярной тахикардии;
- полиморфной желудочковой тахикардии;
- желудочковой тахикардии типа "пируэт";
- развитие фибрилляции желудочков.

/// . Развитие брадиаритмий:

- синусовая брадикардия и остановка синусового узла, синоаурикулярная блокада;
- возникновение атриовентрикулярной блокады.

Аритмогенный эффект чаще наблюдается при лечении токаином, пиндололом, хинидином, пропранололом, реже — на фоне приема ритмилена, мексита, кордарона, метопролола.

Механизм аритмогенного действия антиаритмических средств:

- мембраностабилизирующие препараты замедляют проводимость по системе Гиса-Пуркинье и миокарду желудочков, что может способствовать развитию механизма re-entry — основного механизма развития аритмий;
- β -адреноблокаторы предотвращают ускорение проводимости под влиянием катехоламинов, но могут увеличить различие в скорости проведения импульсов и тем самым способствовать возникновению механизма re-entry и аритмий;
- усиление нормального или аномального автоматизма или триггерной активности, образование ранних (на фоне лечения хинидином) или поздних (при приеме сердечных гликозидов) постпотенциалов;

- диссоциация между скоростью проведения импульсов и рефрактерностью, т.е. замедление скорости проведения без значительного удлинения рефрактерности позволяет волне возбуждения распространяться медленнее. Это дает возможность волокнам, расположенным по ходу прохождения импульса, восстановить свою возбудимость;
- возможно образование аритмогенно активных метаболитов антиаритмических препаратов.

Критерии диагностики аритмогенного эффекта антиаритмических препаратов (Slater, 1988; Velebit, 1982):

- появление ранее не регистрируемой устойчивой желудочковой тахикардии или тахикардии типа "пируэт";
- при проведении 24-48-часового ЭКГ-мониторирования и пробы с физической нагрузкой: а) четырехкратное увеличение общего количества желудочковых экстрасистол; б) десятикратное увеличение частоты парных и групповых желудочковых экстрасистол; в) возникновение впервые устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков.

Morganroth, Horowitz (1984) предлагают следующие критерии аритмогенного эффекта антиаритмических средств:

- увеличение количества экстрасистол в 10 раз и более, если исходная частота их составляла 1-50 в час;
- увеличение количества экстрасистол в 5 раз при исходной их частоте 51-100 в час;
- увеличение количества экстрасистол в 4 раза при исходной их частоте 101-300 в час;
- увеличение количества экстрасистол в 3 раза при исходной их частоте более 300 в час.

Факторы риска возникновения аритмогенного эффекта антиаритмических средств:

- тяжелая степень аритмий;
- наличие в анамнезе случаев устойчивой желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков;
- выраженные нарушения сократительной способности миокарда левого желудочка, фракция выброса менее 35%;
- нарушение электролитного баланса (особенно, гипокалиемия);
- одновременный прием нескольких антиаритмических средств;
- назначение очень больших доз антиаритмических средств;
- заболевания печени и почек, нарушение метаболизма и выведения антиаритмических средств;

- наличие сопутствующих тяжело протекающих **экстракардиальных** заболеваний;
- удлинение интервала Q-T на ЭКГ.

Лечение **аритмогенного** эффекта антиаритмических средств:

1. Отмена антиаритмических препаратов.
2. При развитии **брадикардии** (синусовая **брадикардия**, синоаурикулярная блокада) проводится лечение атропином, алупен-том, изупрелом. При отсутствии эффекта от лечения этими препаратами или при наличии противопоказаний к лечению ими производится временная кардиостимуляция.
3. Больным с желудочковой тахикардией или перенесшим фибрилляцию желудочков, нуждающимся для их профилактики в приеме препаратов, вызывающих **брадикардию**, сопровождающуюся **синкопальным состоянием**, необходима долговременная кардиостимуляция.
4. Больным с синдромом **тахибрадикардии** для предупреждения его усугубления при назначении антиаритмических средств необходима имплантация искусственного водителя ритма.
5. При тяжелых нарушениях гемодинамики, обусловленных **аритмогенным** эффектом антиаритмических средств, проводится электроимпульсная терапия.
6. Предсердная тахикардия, вызванная интоксикацией сердечными **гликозидами**, лечится внутривенным введением калия хлорида, дифенином (фенитоином), **лидокаином**.
7. Желудочковые тахиаритмии без удлинения интервала Q-T лечатся **лидокаином**, при отсутствии эффекта — **новокаином**, кордароном. При непрекращающейся желудочковой тахикардии проводится **электрическая** дефибрилляция.
8. При желудочковой тахикардии на фоне удлиненного интервала Q-T назначаются **лидокаин**, мекситил, **аллапенин**, этмозин. При отсутствии эффекта в тяжелых случаях производится электроимпульсная терапия.
9. При развитии желудочковой тахикардии типа "пируэт" внутривенно вводится 10-20 мл 25% раствора магния сульфата очень медленно под контролем артериального давления. При повторяющейся тахикардии производится внутривенное капельное введение магния сульфата со скоростью 20-40 мг/мин (100 мл 20% раствора магния сульфата в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 10-40 капель в минуту) (М. **Санджорджи**). Могут оказаться эффективными также антиаритмические препараты IB класса.

4. Взаимодействие антиаритмических препаратов друг с другом

4.1. Взаимодействие дифенина с другими антиаритмическими средствами

Дифенин усиливает метаболизм ритмилена, хинидина и мексита за счет индукции печеночных микросомальных ферментов, метаболизирующих эти препараты. Вследствие этого уменьшаются период их полувыведения и концентрация в плазме, что снижает антиаритмическую активность данных препаратов. Поэтому при одновременном применении дифенина и вышеперечисленных антиаритмических средств требуется увеличение их дозы на 20-30%. Отмена дифенина (фенитоина) может вызвать повышение концентрации в крови этих препаратов. Поэтому для предупреждения токсических эффектов следует воздержаться от очередных двух-трех приемов антиаритмических средств или уменьшить их дозу на 50%.

4.2. Взаимодействие кордарона с другими антиаритмическими средствами

Кордарон увеличивает концентрацию в плазме крови априндина, фенитоина (дифенина), флекаинида, хинидина, ритмилена и новокаинамида, что связано с уменьшением клиренса и периода полувыведения этих препаратов. При сочетанном применении кордарона и новокаинамида увеличивается содержание в крови метаболита новокаинамида — N-ацетилновокаинамида, также обладающего антиаритмическим эффектом.

4.3. Взаимодействие пропанолала с хинидином

Пропанолол способствует уменьшению кровотока в печени, блокирует окислительные ферменты и функцию гепатоцитов, в том числе микросомальное гидроксилирование. Это способствует повышению содержания хинидина и лидокаина в крови и снижению их клиренса, что может повышать риск интоксикации этими препаратами.

4.4. Взаимодействие β -адреноблокаторов с верапамилом

Комбинированное применение β -адреноблокаторов с верапамилом вызывает неблагоприятные последствия:

- усиление отрицательного инотропного эффекта;
- значительное замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной блокады;
- выраженный гипотензивный эффект;

- развитие выраженной брадикардии.

Такие же эффекты могут наблюдаться при взаимодействии дилтиазема и β -адреноблокаторов, верапамила или дилтиазема с кордароном.

4.5. Взаимодействие хинидина и верапамила

Одновременное применение хинидина и верапамила может привести к артериальной гипотензии, снижению сократительной способности миокарда. Наряду с этим существует точка зрения о возможности комбинации этих препаратов для восстановления синусового ритма у больных мерцательной аритмией.

5. Комбинированное применение антиаритмических средств

К комбинациям антиаритмических средств приходится прибегать иногда для усиления антиаритмического действия при неэффективности антиаритмической монотерапии. Комбинации антиаритмических средств позволяют уменьшить частоту и выраженность побочных действий антиаритмических средств.

В. Г. Кулес (1995) рекомендует следующие комбинации антиаритмических средств (табл. 30).

Табл. 30. Комбинированное назначение антиаритмических средств

Классы	IA	IB	IC	II	III	IV
IA	0	+	-	++	-	++
IB	+	0	-	++	+	?
IC	-	?	0	+	-	?
II	++	++	+	0	-	+
III	-	?	?	-	-	-
IV	+	!	!	+	-	+

Условные обозначения: (++) — комбинация высокоэффективна; (+) — комбинация эффективна; 0 — комбинация неэффективна; (-) — комбинация потенциально опасна; (?) — комбинация недостаточно изучена.

5.1. Комбинация антиаритмических препаратов I класса

Оправданными считаются комбинации антиаритмических препаратов IA и IB классов в силу следующих обстоятельств:

- препараты IA класса связываются преимущественно с открытыми натриевыми каналами, а препараты IB класса — как с открытыми, так и с **инактивированными** натриевыми каналами; следовательно, комбинированное применение препаратов IA и IB классов усиливает блокаду натриевых каналов и антиаритмический эффект;

- препараты IV класса (**лидокаин**, **мексилетин**, **дифенин**) подавляют преимущественно желудочковые аритмии; препараты IA класса эффективны в отношении желудочковых и **суправентрикулярных** аритмий. Следовательно, упорные приступы мерцания и трепетания предсердий у больных с желудочковыми аритмиями являются показанием к сочетанному назначению антиаритмических препаратов IA и IV классов;
- препараты IA класса вызывают двунаправленную блокаду на пути возвратного возбуждения, препараты IV класса устраняют **антеградную** блокаду, поэтому сочетание препаратов IA и IV классов весьма эффективно при наличии эктопического автоматизма;
- возможность избежать опасного удлинения интервала Q-T.

В литературе сообщается об эффективности следующих сочетаний антиаритмических препаратов IA и IV классов:

- **мекситил** (мексилетин) 200 мг каждые 8 ч внутрь + хинидина сульфат по 200 мг каждые 4-6 ч или кинилентин по 250 мг каждые 8 ч;
- **мекситил** (мексилетин) 200 мг каждые 8 ч внутрь + **новокаи-намид** внутримышечно по 500 мг каждые 4 ч или внутрь по 750 мг каждые 4 ч;
- **мекситил** (мексилетин) 200 мг каждые 8 ч внутрь + **дизопи-рамид** (ритмилен) внутрь по 0.2 г каждые 6-8 ч;

Приведенные комбинации препаратов оказались более эффективными по сравнению с монотерапией при лечении экстра-систολической аритмии и пароксизмальной желудочковой тахикардии.

Оценивая эффективность сочетания антиаритмических препаратов IC класса с **лидокаином**, следует сказать о противоречивых результатах. К тому же некоторые авторы (Horowitz, 1980) отмечают, что такое сочетание может вызвать повышение частоты сердечных сокращений во время купирования желудочковой тахикардии.

Klein и Marcus (1987) считают достаточно эффективной комбинацию пропafenона (IC класс) с хинидином или новокаинамидом (IA класс) у больных с желудочковой аритмией.

Большую работу по изучению эффективности комбинации различных антиаритмических препаратов провели Н. А. Мазур и А. Абдалла (1995). Изучены различные сочетания препаратов, принадлежащих к классам IA, IV, IC:

- ритмилен + пропafenон, ритмилен + этаизин, ритмилен + аллапинин, ритмилен + этмозин, ритмилен + мекситил;
- **хинидин** + этмозил, **хинидин** + этализил, **хинидин** + аллапинин, **хинидин** + пропafenон, **хинидин** + мекситил;

- мекситил + этмозил, мекситил + этацизин, мекситил + аллапинин, мекситил + пропафенон.

Использование указанных комбинаций позволило получить высокий антиаритмический эффект у 66-92% больных. При этом хороший антиаритмический эффект получен у большинства больных при уменьшении дозы одного или обоих препаратов на 50%. В целом комбинации, в том числе и половинных доз, способствовали приросту антиаритмического эффекта в среднем на 28%, 47%, 33% при желудочковой **экстрасистолии**, тахикардии и **наджелудочковой экстрасистолии** соответственно. Лишь комбинация **мекситила с хинидином** была эффективна у небольшого количества больных.

У больных с частыми пароксизмами мерцания и трепетания предсердий наиболее эффективными оказались комбинации аллапинина с **кинилентином** или этацизином.

Большинство кардиологов считают, что комбинации антиаритмических препаратов, относящихся к одному и тому же классу, нецелесообразны и в ряде случаев могут вызвать нежелательные побочные действия.

Однако Kim с соавт. (1985) показали более высокую эффективность комбинации **хинидина** (суточная доза 1.1 г) и **новокаинамида** (суточная доза 2.8 г) у больных с желудочковой **экстрасистолией** и "пробежками" желудочковой тахикардии по сравнению с монотерапией хинидином и **новокаиномидом**.

Н. А. Мазур и А. Абдалла (1995) указывают на высокую эффективность комбинации **ритмилена** с хинидином, которая способствовала приросту антиаритмического эффекта на 25%, 42% и 20% у больных с **суправентрикулярной**, желудочковой **экстрасистолией** и желудочковой тахикардией соответственно, причем препараты использовались в уменьшенной дозе.

Авторы изучили также эффективность 6 различных сочетаний антиаритмических препаратов IC класса:

- этмозин + этацизин, этмозин + пропафенон, этмозин + аллапинин;
- этацизин + пропафенон, этацизин + аллапинин;
- аллапинин + пропафенон.

Антиаритмический эффект был констатирован у 69-94% больных. По сравнению с монотерапией комбинации препаратов способствовали приросту антиаритмического эффекта в среднем на 16%, 29% и 45% у больных с **суправентрикулярной**, желудочковой **экстрасистолией** и желудочковой тахикардией соответственно, при этом препараты использовались в уменьшенных дозах.

Наилучшей переносимостью обладает комбинация этмозина и пропафенона. На фоне лечения этой комбинацией побочные действия наблюдались лишь у 7% больных и были весьма незначи-

тельными. Наиболее низкой переносимостью характеризуется сочетание **аллапинина** с **этацизином** (побочные эффекты наблюдались у 39% больных).

5.2. Комбинации антиаритмических препаратов I и II классов

Антиаритмические препараты II класса — **β-адреноблокаторы** создают условия для действия антиаритмических средств I класса в тех случаях, когда в генезе возникновения аритмии преимущественную роль играет фактор повышенного выброса катехоламинов, а также имеется связь аритмии с физической нагрузкой. Электрофизиологические эффекты катехоламинов (увеличение скорости деполяризации мембраны, улучшение проводимости, уменьшение рефрактерности, повышение возбудимости миокарда и автоматизма) противоположны тем, которые вызывают антиаритмические препараты I класса. **β-Адреноблокаторы** блокируют электрофизиологические эффекты катехоламинов и тем самым благоприятствуют антиаритмическому действию препаратов I класса в указанных выше ситуациях (при повышенном выбросе катехоламинов). При отсутствии зависимости аритмии от вышеуказанных факторов комбинация антиаритмических препаратов I и II классов может быть целесообразна, так как значительно уменьшает частоту и выраженность побочных реакций по сравнению с монотерапией.

Наиболее часто применяется комбинация **хинидина** и **β-адреноблокаторов**. Она эффективна в профилактике и лечении пароксизмальной и постоянной формы мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, **наджелудочковой** и **желудочковой экстрасистолии**.

Н. А. Мазур и А. Абдалла (1995) изучили эффективность комбинаций **обзидана** с пропafenоном, **аллапинином**, этмозином, **этацизином**, **ритмилином**, **мекситилом** у больных **суправентрикулярной экстрасистолией**. Антиаритмический эффект получен у 71-86% больных, в том числе в $1/2-1/3$ случаев при использовании их в половинной дозе. Комбинация обзидана с этмозином оказалась эффективной лишь у 50% больных.

Комбинация обзидана с аллапинином, этацизином или ритмилином оказалась эффективной у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией, рефрактерной к остальным антиаритмическим препаратам.

5.3. Комбинации антиаритмических препаратов I и III классов

Большинство кардиологов считают, что комбинация антиаритмических препаратов I (особенно IA) и III классов (кордарона) нежелательна в связи с возможностью удлинения интервала Q-T, что может вызвать двунаправленную желудочковую тахикардию и даже мерцание желудочков.

Н. А. Мазур и А. Абдалла (1995) изучили эффективность комбинации кордарона с антиаритмическими препаратами I класса — этмозином, этацизином, аллапинином, пропафеноном, ритмиленом, хинидином, мекситилом у больных с частой и постоянной желудочковой экстрасистолей и часто рецидивирующими короткими пароксизмами желудочковой тахикардии. Антиаритмический эффект получен у 69-94% больных, у 1/2-3/4 больных антиаритмический эффект получен при использовании препаратов в половинной дозе. Указанные сочетания были эффективны также при суправентрикулярной аритмии.

Продолжительность интервала Q-T увеличивалась, за исключением комбинации кордарона с этмозином и мекситилом, на фоне которых интервал Q-T несколько уменьшился. Выраженных побочных действий при комбинировании препаратов I и III классов не наблюдалось. Авторы подчеркивают, что сочетанное применение препаратов I класса и кордарона позволяет добиться выраженного и продолжительного антиаритмического эффекта у большинства больных. Однако при использовании комбинации кордарона с хинидином, ритмиленом, пропафеноном, этацизином в полных дозах следует соблюдать осторожность и вести тщательное наблюдение за ЭКГ.

5.4. Комбинации антиаритмических препаратов I и IV классов.

По мнению Н. А. Мазура и А. Абдалла (1995), комбинации верапамила с хинидином, аллапинином, пропафеноном, ритмиленом эффективны у больных с суправентрикулярной экстрасистолей, а сочетание финоптина с кинилентином — при пароксизмальной мерцательной аритмии.

6. Взаимодействие антиаритмических препаратов с другими средствами

6.1. Взаимодействие сердечных гликозидов и антиаритмических средств

Наиболее изучено взаимодействие дигоксина с кордароном, пропафеноном, хинидином, верапамилем. Установлено, что эти препараты значительно повышают концентрацию дигоксина в плазме крови. Хинидин, верапамил, кордарон уменьшают почечный клиренс дигоксина. Хинидин, кроме того, вытесняет дигоксин из тканевых депо. При одновременном применении хинидина или кордарона и дигоксина необходимо уменьшить дозу дигоксина на 30-50%.

6.2. Взаимодействие не прямых антикоагулянтов и антиаритмических средств

Хинидин и кордарон усиливают антикоагулянтный эффект варфарина за счет снижения биотрансформации его в печени. Токаинид и мекситил усиливают антикоагулянтный эффект варфарина, но в меньшей степени, чем кордарон и хинидин.

Ритмилен, новокаинамид, энкаинид, флекаинид не оказывают влияния на показатели свертывающей системы крови, поэтому при необходимости назначения антиаритмических препаратов больным, получающим антикоагулянты, предпочтение следует отдать этим антиаритмическим средствам.

6.3. Взаимодействие антиаритмических препаратов с другими лекарственными средствами

Антидепрессанты (имипрамин, тиоридазин, амитриптилин) вызывают замедление атриовентрикулярной проводимости и удлинение интервала Q-T. Поэтому нецелесообразно их одновременное назначение с антиаритмическими средствами I класса. Если существует настоятельная необходимость одновременного назначения этих групп препаратов, надо уменьшить дозу антиаритмических средств.

Барбитураты (фенобарбитал) ускоряют метаболизм и клиренс хинидина, β -адреноблокаторов, что снижает их концентрацию в крови. Поэтому для достижения антиаритмического эффекта следует повысить дозу антиаритмических средств.

Диуретики (фуросемид, гипотиазид и др.) уменьшают эффект антиаритмических средств. Наряду с этим они способны вызвать гипокалиемию. На фоне гипокалиемии антиаритмические средства I класса и кордарон могут вызвать развитие полиморфной желудочковой тахикардии или тахикардии типа "пируэт". В случае необходимости одновременного назначения диуретиков и антиаритмических препаратов целесообразнее применить калийсберегающие диуретики или препараты калия.

Препараты кальция способствуют нарушению атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости при назначении антиаритмических средств IA, IC классов.

Активированный уголь снижает всасывание антиаритмических препаратов, в частности, всасывание ритмилена уменьшается на 70%. Одновременное применение активированного угля, других энтеросорбентов и антиаритмических средств нецелесообразно.

Циметидин замедляет метаболизм и клиренс антиаритмических препаратов, что может усилить их эффективность.

7. Общие рекомендации по лечению аритмий сердца

1. Установить показания к лечению аритмии сердца. При следующих видах аритмий антиаритмические препараты не назначают:
 - редкая **экстрасистолия** без признаков органического поражения сердца (за исключением случаев ее плохой субъективной переносимости);
 - синусовая **брадикардия**, **брадиаритмия** с частотой сердечных сокращений 40-60 в минуту без расстройств гемодинамики;
 - **синоаурикулярная** блокада и **атриовентрикулярная** блокада I степени;
 - ускоренный **идиовентрикулярный** ритм или ритм **атриовентрикулярного** соединения с нормальным числом сердечных сокращений.
2. Установить этиологию аритмии и, если можно, провести этиологическое лечение.
3. Выбор антиаритмического препарата следует производить принимая во внимание то, какой вид аритмии лучше всего поддается лечению тем или другим антиаритмическим средством. С учетом этого все антиаритмические препараты можно подразделить на 4 группы:
 - эффективные преимущественно у больных с **суправентрикулярными** нарушениями ритма сердца: **изоптин (финоптин, верапамил)**, **дилтиазем (кардил)**, **АТФ**;
 - эффективные преимущественно у больных с желудочковыми аритмиями: **лидокаин**, **тримекаин**, **мекситил**;
 - эффективные как при **наджелудочковых**, так и при **желудочковых** аритмиях: **кордарон**, **обзидан**, **хинидин**, **новокаинамид**, **ритмилен**, **этацизин**, **аллапинин**, **этмозин**, **пропафенон**, **боннекор**;
 - имеющие специфические показания: **дифенин** — для лечения желудочковых аритмий, связанных с интоксикацией сердечными **гликозидами**; селективные **“брадикардитические”** препараты — **анилидин**, **фалипамин** — при наличии противопоказаний к **β -адреноблокаторам**
4. До назначения антиаритмического препарата следует тщательно проанализировать ЭКГ, измерить величину интервалов P-Q, QRS, Q-T и контролировать эти показатели в ходе лечения антиаритмическим препаратом.

5. Тщательно проанализировать результаты предыдущего лечения другими антиаритмическими препаратами и их влияние на ЭКГ.
6. При подборе антиаритмического препарата целесообразно использовать острый лекарственный тест. Дозы антиаритмических препаратов в остром лекарственном тесте при приеме внутрь составляют: **хинидин** — 600 мг, **новокаинамид** — 1500 мг, **ритмилен** — 300-400 мг, **этмозин** — 400 мг, **этализин** — 100 мг, **обзидан** — 80-100 мг. Острый лекарственный тест проводится в присутствии врача, следует контролировать артериальное давление, частоту и ритм пульса, общее состояние больного. Регистрация ЭКГ проводится каждые 15 мин в течение 3 ч на минимальной скорости движения ленты в одном отведении. Эффективным считается препарат, который в остром лекарственном тесте уменьшает частоту экстрасистол на 70% и более или полностью устраняет желудочковые экстрасистолы высоких градаций или купирует пароксизм аритмии.
7. Необходимо определить содержание калия в крови и при нарушении его уровня произвести коррекцию. При **гипокалиемии** антиаритмическая активность **новокаинамида**, **ритмилена**, **этмозина** не проявляется. Эффект **лидокаина**, **тримекаина**, **дифенина** не зависит от концентрации калия в сыворотке крови. Следует соблюдать большую осторожность при лечении хинидином, если у больного повышено содержание в крови калия.
8. При **брадикардии** лечение **экстрасистолии** следует проводить очень осторожно. Желательно устранить **брадикардию**, прежде чем назначать антиаритмические препараты.
9. При назначении антиаритмических препаратов необходимо учитывать состояние **хроно-**, **дромо-**, **инотропной** функции сердца, характер аритмии, уровень артериального давления, наличие нарушений проводимости, особенности вегетативной нервной системы и психоэмоционального состояния больного.
10. Предпочтение следует отдавать монотерапии антиаритмическими средствами в оптимальных дозах. К комбинированной антиаритмической терапии необходимо прибегать при отсутствии эффекта от монотерапии и плохой ее переносимости.

Классификация и выбор антиаритмических препаратов, основанные на их влиянии на уязвимый параметр аритмии ("Сицилианский Гамбит")

В 1990 г. членами рабочей группы по аритмиям Европейского общества кардиологов предложена схема выбора антиаритмического препарата, которая получила название "Сицилианский Гамбит".

Табл. 31. Классификация препаратов, основанная на их влиянии на уязвимый параметр аритмий (М. Розен, 1996)

Аритмии	Механизмы	Уязвимый параметр	Препараты
Автоматизм			
Синусовая тахикардия Некоторые идиопатические желудочковые тахикардии Эктопическая предсердная тахикардия	А. Повышение нормального автоматизма Б. Аномальный автоматизм	Фаза 4 деполяризации (снижение) Максимальный диастолический потенциал (гиперполяризация) или Фаза 4 деполяризации (уменьшение) Фаза 4 деполяризации (уменьшение)	β -Блокаторы, блокаторы Na^+ -каналов M₂-агонисты Блокаторы Ca^{2+} или Na^+ -каналов M₂-агонисты Блокаторы Ca^{2+} или Na^+ -каналов
Ускоренные идиовентрикулярные ритмы			
Триггерная активность			
Желудочковая тахикардия типа "Пирюэт" (<i>Torsades de points</i>)	А. Ранние постдеполяризации	Длительность потенциала действия (укорочение) или Ранние постдеполяризации (угнетение)	β -Агонисты, ваготонические агенты (увеличение ритма) Блокаторы Ca^{2+} -каналов; Mg^{2+} , β -блокаторы
Желудочковые аритмии, вызванные дигиталисом	Б. Поздние постдеполяризации	Перегрузка кальцием или Поздние постдеполяризации (подавление)	Блокаторы Ca^{2+} -каналов Блокаторы Na^+ -каналов β -Блокаторы
Желудочковые аритмии, вызванные стимуляцией вегетативных нервов		Кальциевая перегрузка или Поздние постдеполяризации (угнетение)	Блокаторы Ca^{2+} -каналов (аденозин)

■■■■

Циркуляция возбуждения (re-entry), зависящая от Na^+-каналов			
Трепетание предсердий I типа Тахикардия с циркуляцией возбуждения при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта Устойчивая моноформная желудочковая тахикардия	А. Продолжительный возбудимый мостик	Проведение и возбудимость (угнетение) То же " "	Блокаторы Na^+ -каналов (за исключением лидокаина, мексилетина, токаинида) То же Блокаторы Na^+ -каналов Блокаторы K^+ -каналов
Трепетание предсердий II типа Фибрилляция предсердий Циркуляция возбуждения при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта Полиморфная и устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия Циркуляция возбуждения, связанная с особенностями проводящей системы Фибрилляция желудочков	Б. Короткий возбудимый мостик	Рефрактерный период (удлинение) То же " " " " " " " "	Блокаторы Ca^{2+} -каналов То же Амиодарон, соталол Хинидин, прокаинамид, дизопирамид То же Бретилиум
Циркуляция возбуждения (re-entry), зависящая от Ca^{2+}-каналов			
Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия Тахикардия с циркуляцией возбуждения при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта Желудочковая тахикардия, чувствительная к верапамилу		Проведение и возбудимость (угнетение) То же " "	Блокаторы Ca^{2+} -каналов То же " "

Важнейшим положением этой схемы является определение критических компонентов или уязвимых параметров аритмии. Критический компонент — это специфический электрофизиологический компонент аритмии, который играет важнейшую роль в ее возникновении. Уязвимые параметры — это критические компоненты, на которые направлено действие антиаритмического препарата.

Классификация антиаритмических препаратов, основанная на данных положениях, представлена в табл. 31.

Недостатками схемы “Сицилианский Гамбит” являются ее сложность и невозможность во многих случаях точно определить патогенетический механизм аритмии. Все это затрудняет использование схемы практическими врачами.

Частные вопросы лечения аритмий

1. Лечение нарушений функции автоматизма

1.1. Лечение синусовой тахикардии

Синусовая тахикардия — увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя свыше 100 в 1 минуту, с возникновением импульсов в синусовом узле и с правильным ритмом.

Основными лечебными мероприятиями являются:

1. Лечение основного заболевания.
2. Прекращение курения.
3. Исключение приема крепких кофе и чая, алкогольных напитков и лекарственных средств, возбуждающих сердечную деятельность (кофеин, адреналин, эфедрин и др.).
4. Применение **седативных** средств (*настойки корня валерианы, травы пустырника, корвалола, экстракта боярышника* по 30 капель 3 раза в день, *валокордина* по 40 капель 3 раза в день).
5. Назначение **сердечных гликозидов** при выраженной сердечной недостаточности, неэффективности диуретиков и периферических **вазодилататоров**. Предпочтение отдается **дигитоксину, дигоксину, изоланиду**, которые быстрее замедляют сердечный ритм.
6. Применение **блокаторов β -адренорецепторов**. Чаще всего используются *пропранолол (индерал, анаприлин)* по 10-40 мг каждые 6 часов внутрь (под контролем артериального давления).
7. Если **β -адреноблокаторы** противопоказаны, можно применить селективные “**брадикардитические**” препараты (*анилидин, фалипамин*), которые действуют преимущественно на синусовый узел, **урежая** частоту сердечного ритма).
8. Иногда применяют стимуляцию блуждающего нерва (массаж **каротидного синуса** или проба **Вальсальвы**), что может привести к снижению ЧСС.

1.2. Лечение синусовой брадикардии

Синусовая **брадикардия** — уменьшение ЧСС ниже 60 в 1 минуту с правильным ритмом вследствие пониженного автоматизма синусового узла.

Показаниями к лечению синусовой брадикардии являются:

- артериальная гипотензия вследствие малой частоты сердечных сокращений;
- нарастание признаков сердечной недостаточности;
- проявление на фоне синусовой брадикардии активности эктопических очагов;
- острый период инфаркта миокарда;
- склонность к обморокам.

Лечебные мероприятия при синусовой брадикардии:

1. Лечение основного заболевания или устранение состояния, приведшего к синусовой брадикардии.
2. При умеренной брадикардии применяют холинолитики внутрь: *экстракт белладонны* 0.015 г 3-4 раза в день или *настойку белладонны* по 10 капель 3-4 раза в день, *капли Зеленина* (t-rae *Valerianae* 5.0 ml, t-rae *Convallariae* по 10 мл, t-rae *Belladonnae* 5 мл, *Mentholi* 0.2 г) по 35-40 капель 3 раза в день; *белласпон*, *беллоид* по 1 таблетке 3-4 раза в день; *платифиллина гидротартрат* 0.005 г 3 раза в день.
3. При выраженной брадикардии холинолитики используются внутривенно или подкожно: *атропина сульфат* — 0.1% раствор по 0.5-1 мл 2-3 раза в день; *платифиллина гидротартрат* — 0.2% раствор по 1 мл 3 раза в день.
4. При неэффективности холинолитиков назначаются стимуляторы β -адренорецепторов миокарда: *алупент* — 0.05% раствор по 1 мл внутривенно или внутримышечно 3 раза в день или внутрь в таблетках по 0.02 г 3-4 раза в день; *эфедрин* — 5% раствор 1 мл подкожно 2-3 раза в день или внутрь по 0.025 г 3 раза в день. Следует соблюдать осторожность при применении β -адреностимуляторов у больных ИБС в связи с повышением потребности миокарда в кислороде и его возбудимости под влиянием этих препаратов.
5. При синусовой брадикардии, обусловленной приемом β -адреноблокаторов, необходимо их отменить; иногда синусовая брадикардия, развившаяся вследствие лечения β -блокаторами, с трудом поддается купированию — в этих случаях целесообразно лечение *глюкагоном*, который вводят внутривенно капельно в дозе от 1 до 10 мг.
6. При резко выраженной брадикардии (40 и меньше сокращений сердца в 1 минуту), которая способствует значительному снижению АД, усугубляет нарушения кровообращения, располагает к возникновению эктопических желудочковых

аритмий, производится *электрокардиостимуляция*. Это особенно важно у больных инфарктом **миокарда**.

1.3. Лечение синусовой аритмии

Синусовая аритмия — неправильный синусовый ритм, характеризующийся периодами учащения и **урежения ЧСС** вследствие образования импульсов в синусовом узле с периодически меняющейся частотой.

Синусовая аритмия бывает физиологической и патологической. Физиологическая синусовая аритмия чаще всего связана с дыханием и называется **дыхательной аритмией** (учащение сердечного ритма на вдохе и **урежение** на выдохе). Дыхательная синусовая аритмия нередко сочетается с синусовой **брадикардией** и наблюдается у молодых людей.

Патологическая (недыхательная) синусовая аритмия в большинстве случаев регистрируется у людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, миокардиты, тяжелая дистрофия миокарда, интоксикация миокарда и др.).

Физиологическая дыхательная аритмия лечению не подлежит. При патологической синусовой аритмии проводится **лишь** лечение основного заболевания. При сочетании синусовой аритмии с выраженной синусовой брадикардией проводится лечение **холинолитиками** (см. раздел "Лечение синусовой брадикардии").

1.4. Лечение остановки синусового узла

Остановка синусового узла — периодическая потеря синусовым узлом способности вырабатывать импульсы для возбуждения сердца, что приводит к эпизодам прекращения сокращения предсердий и желудочков.

Как правило, остановка синусового узла наблюдается при тяжелых заболеваниях миокарда (миокардит, **миокардиосклероз**), ИБС, интоксикации сердечными **гликозидами**, реже — у здоровых лиц при значительном повышении тонуса блуждающего нерва или повышенной чувствительности **каротидного синуса**.

Лечебные мероприятия при остановке синусового узла:

1. Лечение основного заболевания.
2. Активная метаболическая терапия, направленная на улучшение метаболизма в миокарде (см. гл. "Лечение миокардиодистрофии").
3. Лечение холинолитиками и стимуляторами β -адренорецепторов (см. раздел "Лечение синусовой брадикардии").

4. При развитии синдрома **Морганьи-Адамс-Стокса** лечение проводится так, как описано в разделе "Лечение синдрома Морганьи-Адамс-Стокса".
5. В тяжелых случаях прибегают к временной или постоянной **электрокардиостимуляции**, имплантации водителя ритма.

1.5. Лечение асистолии предсердий

Асистолия предсердий — отсутствие возбуждения и сокращения предсердий в течение одного или нескольких сердечных циклов.

Асистолия предсердий возникает при остановке синусового узла, при **синоаурикулярной** блокаде. Лечение проводится так же, как при остановке синусового узла.

1.6. Лечение синдрома слабости синусового узла

Синдром слабости синусового узла — синдром ослабления или прекращения функции синусового узла.

Многие кардиологи предлагают выделять первичные и вторичные формы синдрома слабости синусового узла (СССУ).

А. С. **Сметнев** (1990) к первичному СССУ относит все случаи синдрома, вызванные органическим поражением **синоатриальной** зоны (инфаркт миокарда и другие формы ИБС, кардиосклероз различной этиологии, миокардиты, кардиомиопатии, тяжелые формы **миокардиодистрофии**, интоксикация сердечными гликозидами, **новокаиномидом**, β -блокаторами и др.).

Вторичный СССУ наиболее часто обусловлен высоким тоном блуждающего нерва.

Лечение СССУ проводится с учетом его клинической формы.

1.6.1. Латентная форма СССУ

Эта форма не дает субъективных проявлений, клинически проявляется только **брадикардией**. На ЭКГ выявляется умеренная синусовая **брадикардия**, нередко сочетающаяся с синусовой аритмией, иногда регистрируется миграция водителя ритма по предсердиям.

В специальном лечении латентная форма СССУ не нуждается, проводится лишь лечение основного заболевания.

1.6.2. Манифестная (гиподинамическая) форма СССУ

Эта форма проявляется общей слабостью, головокружением, одышкой при ходьбе, ощущениями замирания в области сердца, преходящими обмороками и парезами конечностей, нарушениями речи, редким пульсом, приступами Морганьи-Адамс-Стокса.

На ЭКГ регистрируются:

- стойкая синусовая брадикардия ($\text{ЧСС} \leq 45-50 \text{ мин}^{-1}$);

- перемежающаяся **синоатриальная** блокада;
- эпизоды остановки синусового узла (при этом продолжительность интервала между зубцами Р больше 2-2.5 с).

Лечебные мероприятия при манифестной (гиподинамической) форме СССУ:

1. Имплантация искусственного водителя ритма.
2. До операции больному вводят внутривенно 1 мл 0.1% раствора *атропина* 2-3 раза в сутки (атропин и другие холинолитики противопоказаны при глаукоме); применяют также стимуляторы β -адренорецепторов миокарда: *алупент* — 1 мл 0.05% раствора вводят внутривенно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 2-3 раза в день, в менее тяжелых случаях препарат можно ввести внутримышечно. При нетяжелом течении СССУ стимуляторы β -адренорецепторов назначаются внутрь: *нонахлазин* — 0.06 г 3-4 раза в день; *изадрин* — 0.005 г под язык 5-6 раз в день.
3. При резко выраженной **брадикардии**, при "отказе" синусового узла в качестве неотложной помощи производится временная **эндокардиальная** или **внутрипищеводная электрокардиостимуляция** (при этом биполярный электрод вводят через нижний носовой ход в пищевод и устанавливают на уровне левого предсердия; оба контакта пищеводного электрода соединяют с кардиостимулятором). Устанавливают частоту стимуляции 60-70 импульсов в 1 мин.
4. Для улучшения функции синусового узла применяются средства, оказывающие положительное влияние на метаболические процессы в миокарде, прежде всего на синтез белка: *рибоксин* — 10 мл 2% раствора внутривенно 2 раза в день; *милдронат* — 5 мл 10% раствора внутривенно 1-2 раза в день.
5. Лечение основного заболевания.

1.6.3. Синдром брадикардии-тахикардии (синдром Шортса)

Синдром брадикардии-тахикардии — форма СССУ, характеризующаяся повторным чередованием синусовой брадикардии с пароксизмами фибрилляции или трепетания предсердий с частым сердечным ритмом или **суправентрикулярной** тахикардии. В периоды брадикардии возможны эпизоды остановки синусового узла.

Лечение синдрома брадикардии-тахикардии:

1. Основным методом лечения является имплантация искусственного водителя ритма.
2. Существует и другая реальная возможность лечения синдрома брадикардии-тахикардии: электро- или криодеструкция ат-

риовентрикулярного соединения (с развитием полной атрио-вентрикулярной блокады) и последующая постоянная электрическая стимуляция желудочков.

3. Для предотвращения рецидивов пароксизмов фибрилляции (или трепетания) предсердий или **суправентрикулярной тахикардии** проводится лечение *кордароном* (на фоне постоянной электрокардиостимуляции).
4. До имплантации кардиостимулятора эпизоды **брадикардии** устраняются введением холинолитиков.
5. При возникновении пароксизма мерцания или трепетания предсердий с частотой сокращений желудочков более 130-160 в минуту для ее урежения используется внутривенное введение сердечных гликозидов, например, 2 мл 0.025% раствора *дигоксина* в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 3-5 минут. Если после введения препарата не произойдет восстановления синусового ритма в течение 1-2 часов, для купирования аритмии вводится *новокаинамид* внутривенно капельно. Однако не всегда целесообразно добиваться обязательного купирования аритмии, в ряде случаев следует лишь контролировать ЧСС с помощью сердечных гликозидов. Назначение *верапамила* или β -адреноблокаторов опасно, так как эти препараты могут вызвать угнетение синусового узла после восстановления синусового ритма.
6. У 19-27% больных в течение 2-8 лет возможно установление постоянной формы мерцательной аритмии. Такие больные при нормальной частоте желудочковых сокращений не нуждаются в лечении, в том числе в электрокардиостимуляции. При тахисистолической форме мерцательной аритмии желудочковый ритм можно регулировать сердечными гликозидами.
7. При развитии суправентрикулярной тахикардии у больных без **синкопальных** состояний в анамнезе можно попытаться восстановить синусовый ритм с помощью введения *ритмилена* (10 мл 1% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно) или *новокаинамида* (10 мл 10% раствора в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно). Эти же препараты могут купировать и пароксизм мерцания или трепетания предсердий.

1.6.4. Постоянная брадисистолическая форма мерцательной аритмии

Многие кардиологи считают постоянную брадисистолическую форму мерцательной аритмии проявлением синдрома слабости синусового узла.

Основные лечебные мероприятия:

1. Лечение основного заболевания.
2. При слабо выраженной брадикардии назначаются стимуляторы β -адренорецепторов (*алупент, изадрин*), учащающие ритм желудочков.
3. При резко выраженной брадикардии, сопровождающейся синкопальными состояниями, производится имплантация водителя ритма.

1.7. Лечение пассивных эктопических комплексов или ритмов

Пассивные эктопические комплексы и ритмы обусловлены функционированием эктопических центров II или III порядка в качестве водителей ритма в тех случаях, когда угнетен автоматизм синусового узла или нарушена проводимость импульсов от него. Если под влиянием эктопического центра возникает более трех сокращений сердца, говорят об эктопических ритмах.

1.7.1. Предсердные эктопические комплексы или ритмы

При предсердных эктопических комплексах или ритмах импульс для возбуждения сердца исходит из определенных участков левого или правого предсердий.

Лечение заключается в лечении основного заболевания.

1.7.2. Ритм из атриовентрикулярного соединения

Ритм из атриовентрикулярного соединения — это эктопический ритм, при котором источником (водителем) сердечного ритма является атриовентрикулярное соединение (верхняя часть пучка Гиса или соединения нижней части атриовентрикулярного узла с верхней частью пучка Гиса), при этом импульсы генерируются с частотой от 30 до 60 в 1 мин.

Лечение заключается в лечении основного заболевания. При выраженной брадикардии, сопровождающейся субъективной симптоматикой, применяются *холинолитики* и *стимуляторы β -адренорецепторов* (см. раздел "Лечение синусовой брадикардии"). При отсутствии эффекта и синкопальных состояниях производится временная или постоянная кардиостимуляция.

1.7.3. Миграция суправентрикулярного водителя ритма

Миграция суправентрикулярного водителя ритма — это постепенное перемещение источника ритма в пределах проводящей системы предсердий или от синусового узла к области атриовентрикулярного соединения и обратно.

Лечение заключается в лечении основного заболевания.

1.7.4. Желудочковый (идиовентрикулярный) ритм

Желудочковый (идиовентрикулярный) ритм — это нарушение сердечного ритма, при котором угнетены центры автоматизма I (синусовый узел) и II (атриовентрикулярное соединение) порядка, а водителем сердечного ритма становятся центры III порядка (чаще ножки пучка Гиса, реже волокна Пуркинье). При этом частота сокращений желудочков составляет 30–40 в 1 мин.

Основные лечебные мероприятия:

1. Имплантация искусственного водителя ритма.
2. Лечение синдрома Морганьи-Адамс-Стокса изложено в соответствующем разделе.

2. Лечение активных эктопических комплексов или ритмов

Активные эктопические комплексы или ритмы вызываются высокой активностью эктопических очагов, которые временно или постоянно подавляют синусовый ритм.

2.1. Лечение экстрасистолической аритмии

Экстрасистолия — нарушение сердечного ритма, заключающееся в преждевременном сокращении всего сердца или отдельных его частей. В зависимости от локализации эктопического очага различают экстрасистолы предсердные, из атриовентрикулярного соединения, желудочковые. Экстрасистолы предсердные и из атриовентрикулярного соединения объединяют термином “суправентрикулярные” экстрасистолы. Лечебная тактика при них одинакова.

Общие принципы лечения экстрасистолической аритмии

1. Установить этиологию экстрасистолии, выяснить ее характер (функциональный или органический).
2. Определить показания к антиаритмической терапии с учетом этиологии и результатов многочасового ЭКГ-мониторирования с помощью системы “Лента МТ” или микрокардиоанализатора. При ЭКГ-мониторировании легко установить зависимость частоты экстрасистол от характера нагрузок, отмечая в дневнике время суток и соответствующие ему виды эмоциональной и двигательной активности. В соответствии с результатами ЭКГ-мониторирования выделяют следующие ситуации:
 - количество экстрасистол менее 100 в сутки или они не зарегистрированы — антиаритмическая терапия не требуется;

- количество экстрасистол более 100, но менее 700 в сутки — антиаритмическая терапия проводится только при неприятных ощущениях, связанных с **экстрасистолией**. В ряде случаев достаточно назначения **седативных** средств и выполнения общеоздоровительных мероприятий;
- количество экстрасистол более 700, но менее 8600 в сутки (менее 6 в 1 мин) — необходима антиаритмическая терапия с индивидуальным подбором антиаритмических средств;
- количество экстрасистол более 8600 в сутки (более 6 в 1 мин или более 360 за 1 час) на фоне опасных аритмий и признаков органического поражения миокарда любого генеза — должна проводиться активная, интенсивная антиаритмическая терапия.

При отсутствии специальной аппаратуры для ЭКГ-мониторирования о количестве экстрасистол за сутки можно судить на основании регистрации ЭКГ в стандартных отведениях с медленной скоростью движения бумаги (10–25 мм/с) в течение 20 мин. Полученное количество экстрасистол следует умножить на 3 (количество экстрасистол за час) или на 72 (количество экстрасистол за сутки).

3. Если отсутствуют противопоказания к физической нагрузке (частая ранняя, политопная или групповая **экстрасистолия** в покое, острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, выраженная недостаточность кровообращения), целесообразно записать ЭКГ в течение 2–5 мин после 10–20 приседаний или форсированной ходьбы на месте и оценить влияние нагрузки на частоту экстрасистолии. При уменьшении количества экстрасистол под влиянием нагрузки больному показаны холинолитики, а также лечебная физкультура.
4. После оценки результатов мониторингирования с определением частоты экстрасистол в час, при необходимости быстро купировать **экстрасистолию**, приступают к проведению *острого фармакологического теста*. С его помощью в большинстве случаев можно прогнозировать эффективность курсового лечения, что позволяет сократить время подбора препаратов. В качестве пробной дозы назначается половина средней суточной дозы (методика проведения теста изложена выше). Острый фармакологический тест считается положительным, т.е. антиаритмический эффект препарата ожидается достаточным, если количество экстрасистол уменьшается на 70% и более по сравнению с исходным и устраняются ранние, фупповые и **политопные** экстрасистолы. Эти же критерии используются при оценке эффективности курсового лечения, которая контролируется спустя 5–7 дней, а затем по мере необходимости 1–2 раза в месяц. При отрицательном остром фармакологиче-

ском тесте на следующий день проводится оценка нового антиаритмического препарата по такой же методике. Препарат применяется в терапевтических лечебных дозах в течение 5-7 дней, при отсутствии эффекта его заменяют другим антиаритмическим средством.

5. Выбор антиаритмического препарата производится также с учетом локализации эктопического экстрасистолического очага, который может быть расположен в **суправентрикулярных** отделах (**суправентрикулярная экстрасистолия**) или в желудочках (желудочковая экстрасистолия).
6. Если под влиянием антиаритмической терапии количество экстрасистол уменьшилось до 30 в час (700 в сутки), дозу препарата можно снижать на $\frac{1}{5}$ суточной дозы каждые 2-3 дня. При этом выбирается та минимальная доза препарата, при которой сохраняется его противоаритмическая активность.
7. Если ритм стойко нормализуется, антиаритмический препарат можно отменить, постепенно уменьшая дозу.
8. При упорной, стойкой экстрасистолии, особенно IV и V классов по **Lown, Wolf**, лечение антиаритмическими препаратами необходимо проводить длительно (месяцами, годами) с целью профилактики внезапной смерти. По мере снижения эффективности одного антиаритмического препарата его следует заменять другим. При отсутствии эффекта от монотерапии назначаются комбинации антиаритмических средств.
9. Для повышения эффективности антиаритмических препаратов необходимо применять диету, обогащенную калием, и применять препараты калия внутрь (обычно 10% раствор калия хлорида по 1 столовой ложке 3-6 раз в день вместе с томатным или апельсиновым соком или молоком).

2.1.1. Базисная терапия экстрасистолической аритмии

Базисная терапия предусматривает выполнение следующих лечебных мероприятий, одинаково важных для всех видов экстрасистолической аритмии.

Рациональный режим больного

Больные должны прекратить курение, употребление алкоголя, крепких чая и кофе, не переедать, наладить достаточный и хороший сон, нормализовать функцию желудочно-кишечного тракта, создать благоприятную психо-эмоциональную обстановку на работе и дома.

Лечение седативными средствами и транквилизаторами

Экстрасистолическая аритмия вызывает у больных тревогу, раздражительность, подавленность, чувство страха, что может еще

больше усугубить течение аритмии. Психоземotionalные стрессовые ситуации могут быть причиной развития или обострения экстрасистолической аритмии.

В связи с этим целесообразно применять седативные средства и транквилизаторы.

Рекомендуются *настой корня валерианы* — 12 г на 200 мл, по 1-2 столовые ложки 4 раза в день, *настой травы пустырника* в той же дозе, *капли Зеленина* (t-ra Valerianae, t-rae Convallariae по 10 мл, t-rae Belladonnae 5 мл, Mentholi 0.2 г) по 20-25 капель 3-4 раза в день (особенно показаны при экстрасистолической аритмии на фоне брадикардии); *валокардин* (состав: этиловый эфир бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты, хмеля, спирт, вода) по 25-30 капель 3-4 раза в день; *корвалол* (по составу близок к валокардину) по 20-30 капель 3-4 раза в день; *настойка боярышника* по 20-25 капель 3 раза в день; *настойка пустырника* в той же дозе.

При отсутствии эффекта от вышеназванных седативных средств назначаются транквилизаторы, некоторым из них присущи антиаритмические свойства. Наибольшим антиаритмическим эффектом обладают *диазепам* (седуксен), *элениум*, *андаксин* (мепробамат). Они также усиливают антиаритмический эффект других препаратов, позволяют устранить вегетативные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. При *симптоадреналовых* кризах наиболее эффективное купирующее действие оказывает внутримышечное или внутривенное введение 1-2 мл 0.5% раствора *реланиума*, *седуксена*. С целью профилактики кризов назначают *седуксен*, *феназепам* по 0.005-0.01 г 3 раза в день.

Нередко больные с экстрасистолической аритмией отличаются выраженной метеочувствительностью. Перепады атмосферного давления сопровождаются у них ухудшением общего самочувствия, увеличением числа экстрасистол. Таким больным показаны *элениум* по 0.01 г 3 раза в день, *тазепам* по 0.005 г 3 раза в день, *грандаксин* по 0.05 г 3 раза в день. Эти препараты уменьшают или даже полностью устраняют метеочувствительность.

Если экстрасистолическая аритмия сопровождается кардиалгиями, целесообразно применение *тиоридазина* (меллерила) по 0.01 г 3 раза в день, который может оказать обезболивающий эффект. При лечении климактерического синдрома с кардиалгией и аритмиями эффективен *френолон* в малых дозах (0.002-0.01 г/сут).

Калиевая диета и соли калия

При лечении экстрасистолической аритмии рекомендуется калиевая диета (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения") и лечение препаратами калия. Чаще всего назначается 10% раствор калия хлорида внутрь по 1 столовой ложке 3-6 раз в день с фруктовым соком, а при высоких классах желудочковой экстрасистолии по Lown — внутривенное капельное введение поляризующей смеси.

2.1.2. Лечение функциональной экстрасистолии

При функциональной экстрасистолии нередко достаточно мероприятий базисной терапии. При отсутствии эффекта целесообразно проводить лечение в зависимости от условий возникновения экстрасистол — в покое или при нагрузке.

При функциональной экстрасистолии "покоя", возникающей, как правило, на фоне повышенного тонуса блуждающего нерва, препаратами выбора являются М-холинолитики. Наиболее часто применяются атропин и препараты, содержащие белладонну.

- *Атропина сульфат* — назначается внутрь в виде 0.1% раствора по 5-6 капель 3-4 раза в день с последующим увеличением дозы до 8-10 капель 3-4 раза в день.
- *Настойка белладонны* — применяется в дозе 10-15 капель 3-4 раза в день.
- *Бекарбон* — препарат с содержанием в 1 таблетке экстракта белладонны 0.01 г и натрия гидрокарбоната 0.3 г, применяется по 2 таблетки 3-4 раза в день.
- *Капли Зеленина* — назначаются по 15-30 капель 3-4 раза в день.

При функциональной экстрасистолии "напряжения" к базисной терапии добавляется лечение β -адреноблокаторами. Наиболее часто используются следующие препараты:

- *пропранолол (анаприлин, обзидан)* — начальная доза составляет 0.01 г 3-4 раза в день, затем каждые 4 дня ее повышают и доводят до 0.04 г 3-4 раза в день. После получения антиаритмического эффекта возможно постепенное уменьшение дозы;
- *тразикор* — применяется в дозе 0.02-0.04 г 3-4 раза в день;
- *вискен* — назначается по 0.005-0.01 г 1-2 раза в день;
- *корданум* — рекомендуется принимать по 0.05-0.1 г 3 раза в день;
- *спесикор* — применяется внутрь по 0.05-0.1 г 3 раза в день.
- *надолол (коргард)* — некардиоселективный β -адреноблокатор без мембраностабилизирующего действия и внутренней симпатомиметической активности. В отличие от большинства β -адреноблокаторов надолол водорастворим, хуже всасывается в желудочно-кишечном тракте, не проникает через гематоэнцефалический барьер и медленно выводится почками. При однократном приеме препарата терапевтическая концентрация и его клиническое действие сохраняются в течение суток. Надолол применяется в дозе 20-40 мг 1-2 раза в день, при отсутствии эффекта суточную дозу под контролем артериального давления увеличивают до 60-80 мг 1-2 раза в день.

2.1.3. Лечение "органической" экстрасистолии

При лечении "органической" экстрасистолии наряду с базисной терапией дифференцированно используются антиаритмические средства в зависимости от локализации экстрасистолического эктопического очага (суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия).

Лечение "органической" суправентрикулярной экстрасистолии

При суправентрикулярной экстрасистолии на первом месте по эффективности стоят β -адреноблокаторы, эффект при лечении которыми оценивается через 1-2 суток.

При их неэффективности проводится лечение антагонистом кальция **верапамилом** (**финоптином**, **изоптином**). Препарат обычно назначается внутрь в дозе 0.04 г 3 раза в день. При необходимости через 3-4 дня дозу повышают до 0.08 г 3 раза в день, дальнейшее ее увеличение, как правило, не целесообразно, следует перейти на лечение другими антиаритмическими препаратами.

В частности, можно назначить **хинидин** по 0.2-0.3 г 3-4 раза в день. После уменьшения выраженности экстрасистолии или ее исчезновения переходят на поддерживающие дозы 0.15 г 3-4 раза в день.

Эффективным является лечение **хинилентином** (хинидином пролонгированного действия). Вначале препарат назначается по 0.25 г 4-6 раз в сутки, оптимальная концентрация создается в крови через 3 дня, после чего можно переходить на поддерживающую терапию в дозе 0.25 г 1-3 раза в день.

При лечении суправентрикулярной экстрасистолии, возникшей на фоне недостаточности кровообращения, целесообразно лечение **сердечными гликозидами**, обычно применяется **дигоксин** или **изоланид** (целанид) в индивидуально подобранной дозе, которая может составить 0.25 мг 2-3 раза в день (при лечении **изоланидом** возможен прием 0.25 мг 4 раза в день).

При отсутствии эффекта от вышеприведенных антиаритмических средств применяют антиаритмические препараты, одинаково эффективные как при суправентрикулярных, так и при желудочковых экстрасистолиях (см. ниже), или комбинации препаратов: хинидин + дигоксин, хинидин + верапамил, β -блокаторы + дигоксин.

Лечение "органической" желудочковой экстрасистолии

При органической желудочковой экстрасистолии целесообразно учитывать ее класс по Lown, Wolf (1971, 1983). Различают 5 классов желудочковых экстрасистол:

- I — редкие, одиночные, **монотопные** экстрасистолы (менее 30 в 1 час);
- II — частые, одиночные, **монотопные** экстрасистолы (более 30 в 1 час);

- III — полиморфные экстрасистолы,
 - IVA — парные экстрасистолы (2 экстрасистолы, следующие непосредственно друг за другом),
 - IVB — групповые ("залповые") экстрасистолы и короткие эпизоды желудочковой тахикардии
- О групповых экстрасистолах говорят в том случае, когда друг за другом следуют сразу от 3 до 5 экстрасистол, об эпизодах желудочковой тахикардии — когда подряд регистрируются 6 и более эктопических комплексов,
- V — ранние желудочковые экстрасистолы, возникающие вскоре после окончания зубца Т предыдущего (неэкстрасистолического) комплекса или наслаивающиеся на зубец Т (экстрасистолы типа "R на T")

Риск внезапной смерти от фибрилляции желудочков увеличивается с нарастанием класса и особенно велик при IV и V классах желудочковых экстрасистол

При I классе желудочковой экстрасистолии лечение антиаритмическими средствами не проводится, но является обязательным при III-IV-V классах. Для лечения желудочковой экстрасистолии рекомендуются следующие антиаритмические средства

- **Новокаиномид** — назначается в суточной дозе 35-40 мг/кг, т.е. при массе тела 70-75 кг — 2,5-3 г, при массе 80-85 кг — 3-3,5 г. Для создания и поддержания терапевтической концентрации препарата в крови новокаиномид следует назначать в начале лечения 5-6 раз в сутки, а после получения терапевтического эффекта для поддержания оптимальной концентрации препарата в крови — каждые 6-8 часов. Наиболее часто применяемая доза в начале лечения — 0,5 г через 4 ч 6 раз. Суточная доза менее 1,5 г неэффективна.

Можно применять новокаиномид внутримышечно по 5-10 мл 10% раствора 4 раза в день. Для быстрого купирования желудочковой экстрасистолии, особенно высоких градаций, можно вводить **новокаиномид** следующим образом: 5 мл 10% раствора **новокаиномида** растворяют в 15 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 2 мин 4 мл смеси, делают перерыв 3 мин, затем повторно вводят 4 мл в течение 2 мин с последующим перерывом 3 мин и так до исчезновения экстрасистолии. Общая доза новокаиномида может достигать 1 г (10 мл 10% раствора). Внутривенное введение препарата должно сопровождаться строгим контролем АД (возможно значительное его падение).

Менее опасно внутривенное капельное введение новокаиномида: 10 мл 10% раствора разводят 300 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно со скоростью 30-40 капель в минуту.

- *Лидокаин* — лучший препарат для устранения часто повторяющихся желудочковых экстрасистол 4-6 мл 2% раствора препарата (80-120 мг) вводятся внутривенно струйно в течение 2 мин, если экстрасистолия не исчезает, налаживается вливание со скоростью 2 мг/мин (25 мл 2% раствора лидокаина добавляют к 250 мл 5% глюкозы и вводят внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту) Инфузия лидокаина особенно рекомендуется при желудочковых экстрасистолах высоких градаций по Lown, Wolf
- *Тримекаин* — высокоэффективен при желудочковой экстрасистолии, применяется так же, как лидокаин
- *Этмозин* — применяется по 0 1-0 2 г 3-4 раза в день Для быстрого купирования желудочковой экстрасистолии используется внутривенное введение 2-4 мл 2 5% раствора этмозина в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида
- *Этацизин* — назначается по 0 025-0 05 г 3-4 раза в сутки, внутривенно применяется в той же дозе, что и этмозин
- *Дифенин* — рекомендуется прежде всего при желудочковой экстрасистолии, обусловленной интоксикацией сердечными гликозидами, применяется по 0 1 г 6-8 раз в сутки первые 2 суток, как правило, на 3-й день проявляется антиаритмический эффект и доза дифенина снижается до 0 1 г 3 раза в день
- *Мексилетин (мекситил)* — назначается по 150-300 мг внутрь каждые 8 ч, после получения антиаритмического эффекта доза может составить 0 25 г 2-3 раза в день

Следует подчеркнуть, что при опасных желудочковых экстрасистолиях (IV-V классы по Lown, Wolf) лечение следует сразу начинать с внутривенного введения наиболее эффективных при этом виде аритмии антиаритмических средств *лидокаина* или *новокаинамида* При неэффективности указанной терапии показано внутривенное или внутримышечное введение *бретилиа тозилата* (орнида) в дозе 5 мг/кг В связи с возможностью развития ортостатической гипотензии 0 5-1 мл 5% раствора бретилиа тозилата целесообразно разводить в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводить в течение 7-10 мин При отсутствии эффекта производится инфузия 500 мг бретилиа тозилата в 250 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 20 кап/мин

В ряде случаев при желудочковой экстрасистолии (особенно при сочетании с ИБС) эффективны β -адреноблокаторы, хотя наиболее выраженное антиаритмическое действие они проявляют при суправентрикулярной экстрасистолии

Препараты, одинаково эффективные при лечении суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии

Препараты, одинаково эффективные при лечении суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, обычно назначают при отсутствии эффекта от лечения вышеприведенными средствами. Однако нередко лечение экстрасистолической аритмии сразу начинают с этих препаратов, независимо от локализации эктопического очага.

- **Кордарон (амиодарон)** — назначается внутрь по 0.2 г 3-4 раза в день в течение 5-7 дней, затем по 0.2 г 2 раза в день 10-14 дней, после чего по 0.2 г 1 раз в день 5 дней в неделю. При выраженной и частой **политопной** экстрасистолии можно вводить кордарон внутривенно 6-8 мл 5% раствора (300-400 мг) в течение 3-5 мин. Если **экстрасистолия** не купируется, налаживается внутривенное капельное вливание кордарона: 6 мл 5% раствора (300 мг) растворяют в 300 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 30 кап/мин 2 раза в день. При отсутствии эффекта на 4-5-й день от начала лечения переходят на **пероральный** прием кордарона по 0.2 г 3 раза в день 5-7 дней, затем по 0.2 г 1 раз в день 5 раз в неделю.
- **Дизопирамид (ритмилен)** — применяется обычно внутрь по 0.1 г 3-6 раз в день.
- **Аллапинин** — назначается вначале по 1 таблетке (0.025 г) 3 раза в день, далее при отсутствии эффекта препарат назначается по 0.05 г 3-4 раза в день.
- **Аймалин** — обычно применяется внутривенно при частых и **политопных** экстрасистолах, вводится 2 мл 2.5% раствора в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы, при отсутствии эффекта через 1 ч введение повторяется. В дальнейшем, при необходимости, налаживается внутривенное капельное введение препарата (2 мл 2.5% раствора в 200-300 мл 5% раствора глюкозы). В качестве поддерживающей терапии в последующем можно применить аймалин в таблетках (по 0.05 г) по 1-2 таблетки 3-4 раза в день, однако эффективность **перорального** приема невелика.
- **Пульс-норма** — назначается по 1-2 драже 3-4 раза в день.
- **Неогилуритмал** — применяется по 1 таблетке (0.02 г) 4 раза в день, наиболее эффективен при **экстрасистолиях** с постоянным ритмом сцепления.
- **Ритмонорм (пропафенон)** — назначается внутрь по 0.15 г 3-4 раза в день или вводится внутривенно — 20 мл (0.075 г) в 20 мл 5% раствора глюкозы 1-2 раза в день.
- **Боннекор** — применяется внутрь, вначале по 0.05 г 2 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 0.075-0.1 г 2-3

раза в день. Для экстренного купирования экстрасистолии вводится внутривенно 5-7.5 мл 0.5% раствора **боннекора** (25-37.5 мг) в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

2.1.4. Ступенчатое лечение экстрасистолии

В последние годы появились схемы этапного (ступенчатого) лечения экстрасистолии. Приводим одну из них, представляющую

Табл. 32. Схема ступенчатого лечения экстрасистолии (А. П. Мешков, 1996)

Степень терапии	Препараты
Наджелудочковая экстрасистолия	
I Препараты выбора	Антагонисты кальция (верапамил , дилтиазем)
II Препараты ближнего резерва	β -Адреноблокаторы, более эффективные при наджелудочковых аритмиях: корданум , метопролол (спесикор), надолол (коргард), атенолол (тенормин), ацебутолол (сектраль), хлоранолол (тобанум)
III Препараты дальнего резерва	β -Адреноблокаторы, эффективность которых мало зависит от локализации гетеротопного очага: анаприлин (обзидан, индерал), окспренолол (тразикор), пиндолол (вискен), пенбутолол (бетапрессин) Боннекор (тирацизин) Препараты депо-хинидина
IV	Комбинации антиаритмических препаратов
Желудочковая экстрасистолия	
I Препараты выбора	β -Адреноблокаторы, эффективность которых мало зависит от локализации гетеротопного очага (см. выше) Пропафенон (ритмонорм)
II Препараты ближнего резерва	Этмозин , этацизин, аллапинин, кинилентин, дигопирамид (ритмилен), новокаинамид, гилуритмал (аймалин), пульс-норма , неогилуритмал, мексилетин, дифенин
III Препараты дальнего резерва	Амиодарон (кордарон)
IV	Комбинации антиаритмических препаратов

наибольший интерес для практического врача (табл. 32).

2.1.5. Дифференцированная терапия экстрасистолической аритмии в зависимости от сопутствующей патологии

Острый период инфаркта миокарда

Препаратами выбора в лечении желудочковой экстрасистолии в остром периоде инфаркта миокарда являются **лидокаин**, **тримеканин**.

Схема введения лидокаина. 4-6 мл 2% раствора препарата (80-120 мг) вводят внутривенно **струйно** в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, затем, не извлекая иглы из вены, продолжают внутривенное капельное введение лидокаина. При этом 360-400 мг лидокаина (18-20 мл 2% раствора) разводят в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят со скоростью 18-20 кап/мин. На 10 минуте капельного введения дополнительно внутривенно струйно вводят 80-120 мг лидокаина. При необходимости внутривенное капельное введение лидокаина можно осуществлять в течение суток под тщательным контролем АД. Средняя доза препарата составляет 2-3 мг/кг массы тела больного.

Экстрасистолия, возникшая у больного инфарктом миокарда на 2-3 неделе и позже, считается плохим прогностическим симптомом. При болевом синдроме в области сердца и отсутствии симптомов сердечной недостаточности назначаются **β -адреноблокаторы**, чаще всего **обзидан** по 0.02 г 3-4 раза в день внутрь с постепенным увеличением дозы до получения эффекта (под контролем ЧСС, продолжительности интервала Р-Q на ЭКГ, величины АД). При наличии сердечной недостаточности рекомендуются **диуретики**, **соли калия**, периферические **вазодилаторы**, при отсутствии эффекта в терапию включаются антиаритмические препараты, обладающие наименьшим отрицательным **инотропным** эффектом (лидокаин, **аллапинин**, **амиодарон**).

Стенокардия

При экстрасистолии, возникающей на фоне стенокардии, назначаются препараты, обладающие одновременно антиаритмическими и антиангинальными свойствами: **β -адреноблокаторы**, **кордарон**, **верапамил**, обычно в комбинации с нитратами и **антиагрегантами**. При отсутствии эффекта от проводимой терапии назначаются антиаритмические препараты I класса.

Хроническая сердечная недостаточность

Желудочковая **экстрасистолия**, возникающая на фоне хронической сердечной недостаточности, лечится с помощью **сердечных гликозидов**, **препаратов калия**, при недостаточной эффективности добавляют **кордарон** (амиодарон) или **соталол**. При сочетанном применении сердечных гликозидов и кордарона необходимо тщательно контролировать ЧСС в связи с возможным развитием вы-

раженной **брадикардии** (однаправленный эффект кордарона и сердечных **гликозидов**). Следует помнить также о возможности более быстрого развития интоксикации сердечными **гликозидами** (кордарон потенцирует их действие), в связи с чем дозу последних можно уменьшить вдвое.

Эффективность антиаритмических препаратов возрастает после применения ингибиторов **АПФ** (**каптоприла**, **эналаприла** и др.).

При нарушенном диастолическом расслаблении левого желудочка, что может иметь место при **ИБС**, гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, более целесообразно применение **β -адреноблокаторов** и **ритмилена** без или в сочетании с сердечными гликозидами.

Экстрасистолия, обусловленная интоксикацией сердечными гликозидами

При **экстрасистолии**, обусловленной интоксикацией сердечными гликозидами необходимо их отменить и назначить *препараты калия* и **дифенин**. Рекомендуются следующая схема лечения дифенином:

1-2 сутки: по 100 мг 5 раз в сутки

3 сутки: по 100 мг 4 раза в день

4-5 сутки: по 100 мг 3 раза в день

При такой схеме применения дифенина насыщение препаратом обеспечивается быстро. Кроме дифенина могут быть использованы **β -адреноблокаторы**, **верапамил**, **ритмонорм**, **боннекор**.

Экстрасистолия на фоне лечения мочегонными средствами

Экстрасистолия, возникающая на фоне лечения мочегонными **средствами**, обусловлена не только **гипокалиемией**, но и гипوماгнемией. Для устранения экстрасистолии рекомендуется применение поляризующей смеси с добавлением 20 мл 25% раствора магния сульфата:

10% раствора глюкозы - 500 мл

4% раствора калия хлорида - 50 мл

25% раствора магния сульфата - 20 мл

инсулина - 12 ЕД

Поляризующая смесь вводится внутривенно капельно со скоростью 40 кап/мин. Необходим тщательный контроль за дыханием и АД, так как магния сульфат угнетает дыхание и снижает АД. Рекомендуется также калиевая диета, прием препаратов калия внутрь.

Экстрасистолия при заболеваниях органов дыхания

Экстрасистолическая аритмия при хроническом **обструктивном бронхите**, **бронхиальной астме**, **легочном сердце** может быть обусловлена частым применением **β -адреностимуляторов**, гипер-

тензией малого круга кровообращения, гиперчувствительностью миокарда к сердечным гликозидам. Для купирования экстрасистолии рекомендуются *изоптин* (верапамил), который уменьшает одновременно и давление в малом круге кровообращения; *кордарон* с учетом его побочных действий и противопоказаний. Возможно применение в качестве антиаритмических средств кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов (например, *корданума* по 150-200 мг в сутки под тщательным контролем состояния бронхиальной проходимости) и *пропафенона* (ритмонорма).

Экстрасистолия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта экстрасистолия чаще имеет рефлекторное происхождение. Лечение основного заболевания, как правило, устраняет экстрасистолию. В некоторых случаях целесообразно включение в комплексную терапию седативных и антидепрессантных (при наличии депрессии) средств.

Экстрасистолия при гипертонической болезни

Для лечения экстрасистолии, возникающей на фоне гипертонической болезни, наиболее целесообразно в качестве антиаритмических средств использовать β -адреноблокаторы, *верапамил*, обладающие также гипотензивным действием. В ряде случаев эффективен *кордарон*.

2.2. Лечение парасистолии

Парасистолия — особая разновидность активного эктопического ритма, обусловленная активным гетеротопным очагом, функционирующим независимо от основного водителя ритма, причем синусовый и эктопический водители ритма защищены от воздействий друг друга и каждый из них вызывает возбуждение предсердий, желудочков или всего сердца (предсердная, атриовентрикулярная, желудочковая, сочетанная парасистолия).

В. Л. Дощицин (1993) указывает, что активное лечение парасистолической экстрасистолии нередко не показано, так как она обычно имеет доброкачественное течение и плохо поддается терапии. Длительное применение значительных доз антиаритмических средств для устранения парасистолии чаще приносит больному больше вреда, чем пользы.

Лечение парасистолической экстрасистолии показано, если экстрасистолы возникают часто и плохо переносятся больными. Необходимо тщательно проводить лечение основного заболевания. Для устранения экстрасистолической парасистолии обычно применяются те же препараты, что и для лечения экстрасистолии. М. С. Кушаковский (1992) сообщает о положительных результатах, полученных при лечении *анаприлином* (40 мг 2-3 раза в день), *этимозином* (200 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней с последующим переходом к поддерживающим дозам по 300-400 мг в день), *эта-*

цизином (50 мг 3 раза в день), **ритмиленом** (по 100 мг 2-3 раза в день).

В наиболее тяжелых случаях назначается **кордарон**, который подавляет как **суправентрикулярную**, так и желудочковую парасистиолию вследствие усиления блокады выхода из **парацентра**. В первые 7-10 дней кордарон назначается по 300 мг 2 раза в день, затем доза понижается до 200-300 мг в день.

Важным является также нормализация содержания калия и магния в крови.

2.3. Лечение пароксизмальной тахикардии

Пароксизмальная тахикардия — нарушение сердечного ритма в виде приступа сердцебиений с частотой 140-220 в минуту под влиянием импульсов, исходящих из гетерогенных центров и полностью вытесняющих нормальный синусовый ритм.

Пароксизмальная тахикардия подразделяется на **суправентрикулярную** и **желудочковую**. **Суправентрикулярная** (наджелудочковая) Пароксизмальная тахикардия включает в себя несколько видов тахикардии, при которых водитель ритма локализуется выше разветвления пучка Гиса. К **суправентрикулярным** тахикардиям относятся:

- **синоатриальная** — в основе ее лежит механизм циркуляции волны возбуждения между синусовым узлом и предсердием; распознается с помощью электрофизиологического исследования;
- **предсердная** — в основе ее развития лежит активация эктопического предсердного очага или механизм повторного входа с циркуляцией волны возбуждения в предсердиях — **реципрокная** предсердная Пароксизмальная тахикардия;
- **атриовентрикулярная** — развивается вследствие возникновения кругового движения импульса в **атриовентрикулярном** соединении в результате функционирования двух путей проведения, т.е. продольной диссоциации **атриовентрикулярного** узла — **реципрокная** Пароксизмальная тахикардия из атриовентрикулярного соединения.

Купирование пароксизмальной тахикардии наиболее целесообразно осуществлять в условиях блока или палаты интенсивной терапии, где имеются все условия для оказания экстренной помощи в случае осложнений при антиаритмической терапии (искусственная вентиляция легких, электрическая кардиостимуляция, набор препаратов для оказания неотложной помощи).

Перед тем, как приступить к купированию пароксизмальной тахикардии, необходимо диагностировать ее вид в зависимости от ширины комплекса QRS.

"Узкий" комплекс QRS (меньше 0.12 с) характерен для суправентрикулярной тахикардии без нарушения внутрижелудочковой проводимости.

При "широком" комплексе QRS (большем или равном 0.12 с) возможны 4 варианта пароксизмальной тахикардии:

- желудочковая;
- суправентрикулярная с аберрантным проведением возбуждения;
- суправентрикулярная тахикардия при синдроме преждевременного возбуждения;
- суправентрикулярная тахикардия с нарушением внутрижелудочковой проводимости (блокада одной из ножек пучка Гиса).

2.3.1. Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии с "узким" комплексом QRS

Рефлекторные методы купирования

Вначале целесообразно применить рефлекторные методы купирования. Они основаны на раздражении блуждающего нерва, повышении его тонуса. Применяются следующие методы:

- *Проба Вальсальвы* — задержка дыхания с натуживанием на высоте вдоха в течение 5-10 с.
- *Проба Чермака-Геринга* — массаж области каротидного синуса, проводится большим пальцем у внутреннего края *m. sternocleidomastoideus* на уровне верхнего края щитовидного хряща. Надавливание с одной стороны продолжается в течение 5-10 с. Проба противопоказана при гипертонической болезни, резко выраженном атеросклерозе. Нельзя производить массаж области каротидного синуса одновременно с обеих сторон (возможна остановка сердца!). Обычно не более 10 с массируется правый каротидный синус, при отсутствии эффекта — левый.
- *Проба Ашнера-Данини* — больной закрывает глаза, врач в течение 5 с производит умеренное давление большими пальцами на оба глаза под надглазничными дугами с интервалами в 1-3 мин.
- *"Рефлекс ныряния"* — погружение лица в холодную воду с задержкой дыхания на 10-30 с.
- *Воспроизведение рвотного рефлекса* — бывает эффективно у многих больных.
- *Проба с надуванием воздушного шара* — больной максимально надувает воздушный шар.

Для усиления эффекта можно сочетать указанные пробы, например, массаж каротидного синуса и пробу Вальсальвы. Купирующий эффект рефлекторных методов составляет около 70-80%.

Медикаментозное купирование суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии

При тахикардии с "узким" комплексом QRS рекомендуется следующая тактика фармакотерапии.

Препаратами выбора являются *натрия аденозинтрифосфат* и *верапамил* (изоптин, финоптин).

Натрия аденозинтрифосфат прерывает механизм re-entry (повторного входа волны возбуждения) в атриовентрикулярном узле, замедляет атриовентрикулярное проведение. Вводится внутривенно струйно без разведения 1-2 мл 1% раствора (10-20 мг) в течение 5-10 с. Купирование приступа происходит в течение 20-40 с после введения препарата, продолжительность действия натрия аденозинтрифосфата не превышает 2 мин. При отсутствии эффекта введение натрия аденозинтрифосфата повторяется в той же дозе через 2-3 минуты. Возможно введение в удвоенной дозе.

Внутривенное введение натрия аденозинтрифосфата купирует реципрокные пароксизмальные тахикардии из атриовентрикулярного соединения.

При предсердной форме пароксизмальной тахикардии натрия аденозинтрифосфат не оказывает купирующего эффекта, но может урежать тахикардию или вызвать остановку синусового узла на 3-5 с или атриовентрикулярную блокаду, после чего пароксизмальная тахикардия возобновляется.

При внутривенном введении натрия аденозинтрифосфата возможно появление тошноты, чувства давления за грудиной, ощущения жара, головной боли. Все неприятные ощущения исчезают в течение 30 с и не требуют оказания помощи.

Натрия аденозинтрифосфат нецелесообразно назначать больным с синдромом слабости синусового узла, бронхиальной астмой (возможен бронхоспазм).

Верапамил (финоптин, изоптин) применяется при отсутствии эффекта от натрия аденозинтрифосфата. Препарат удлиняет рефрактерный период атриовентрикулярного узла, купирует реципрокную пароксизмальную тахикардию из атриовентрикулярного соединения. При предсердной пароксизмальной тахикардии финоптин почти не проявляет купирующего эффекта, но может замедлить ритм желудочков.

Препарат рекомендуется вводить внутривенно струйно в неразведенном виде в дозе 10 мг (4 мл 2.5% раствора) со скоростью 1 мг/мин (т.е. 0.4 мл/мин). При отсутствии эффекта и хорошей переносимости повторяют введение финоптина в той же дозе. Финоптин в неразведенном виде не уступает по эффективности натрия аденозинтрифосфату, однако риск осложнений (артериальная гипотензия, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада) до-

вольно велик. При отсутствии у врача опыта оказания неотложной помощи рекомендуется введение 10 мг финоптина в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, причем первые 3-5 мл вводятся быстро, остальная доза медленно, под контролем ЭКГ и уровня АД. Нельзя применять финоптин вместе или вслед за β -адреноблокаторами (возможны гипотензия и брадикардия) или новокаиномидом (возможна асистолия).

Препаратами второй очереди при купировании **суправентрикулярной пароксизмальной** тахикардии являются **новокаиномид** или другие препараты IA или IC классов.

Новокаиномид — 10 мл 10% раствора (т.е. 1 г препарата) разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно **струйно** со скоростью не более 100 мг/мин до купирования пароксизма тахикардии под контролем ЧСС, ширины комплекса QRS, уровня АД. Возможно дробное введение препарата по 200 мг каждые 5 мин до купирования приступа. При низком АД целесообразно добавлять к 20 мл раствора, содержащего новокаиномид, 0,2-0,3 мл 1% раствора мезатона. Можно воспользоваться методикой внутривенного капельного введения **новокаиномид** (10 мл 10% раствора новокаиномид разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно со скоростью 20 капель, т.е. 1 мл/мин, что составляет 4 мг/мин). Повторное введение новокаиномид нежелательно из-за возможности снижения сократительной способности миокарда, артериальной гипотензии, удлинения интервала Q-T. Можно применить методику внутримышечного введения новокаиномид: по 5 мл 10% раствора каждые 3 ч до купирования приступа, но не более 40 мл/сут.

Вместо новокаиномид или при отсутствии эффекта от него можно применить другие антиаритмические средства IA или IC классов.

Дизопирамид (ритмилен) — вводится внутривенно медленно 15 мл 1% раствора (3 ампулы по 5 мл) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Менее эффективна методика **перорального** применения препарата: больной сразу принимает 3 капсулы препарата по 0,1 г, а затем при отсутствии побочных эффектов — по 2 капсулы 3 раза в день.

Гилуритмал (аймалин) — 2-3 мл 2,5% раствора (50-75 мг) препарата вводятся внутривенно медленно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 3-5 мин. Гилуритмал (аймалин) особенно эффективен и является препаратом выбора при **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии** на фоне синдрома WPW.

Этагизин — 2 мл 2,5% раствора в 10 мл изотонического раствора вводятся внутривенно струйно в течение 3-5 мин или капельно (50 мг препарата в 150 мл 5% раствора глюкозы).

Этмозин — 6 мл 2,5% раствора разводят в 14 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 3-5 мин.

Пропафенон (ритмонорм) — для купирования **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии** применяется внутривенно в дозе 1 мг/кг, вводится медленно, в течение 3-6 мин, под контролем ЭКГ. Повторную инъекцию в той же дозе можно произвести только через 90-120 мин.

Боннекор — внутривенно медленно вводится 5 мл 0.5% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, повторное введение возможно не ранее, чем через 6 ч.

Купирующий эффект **новокаинамида** и других препаратов IA и IC класса при **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии** составляет 65-70%.

При отсутствии эффекта от применения препаратов вышеназванных групп используется **амиодарон** (кордарон). Вначале вводят внутривенно **струйно** 6 мл 5% раствора (300 мг) в течение 2-3 мин, после чего, если тахикардия не купировалась, налаживают внутривенное капельное вливание 6 мл (300 мг) в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 1-2 ч. При рецидивах пароксизмальной тахикардии можно проводить внутривенное капельное вливание кордарона в течение 2-3 дней, после чего можно перейти на прием препарата внутрь по 0.2 г 3-4 раза в день 7-10 дней, а затем по 0.2 г 3 раза в день 5 дней в неделю.

β-Адреноблокаторы нередко бывают эффективны при купировании **реципрокных пароксизмальных тахикардии** из **атриовентрикулярного** соединения, так как способны удлинить эффективный рефрактерный период и тормозить проводимость в **атриовентрикулярном** узле. По данным М. С. Кушаковского (1992), внутривенное введение **обзидана** купирует реципрокную **атриовентрикулярную пароксизмальную тахикардию** в 50% случаев. При предсердной пароксизмальной тахикардии купирующий эффект **β-адреноблокаторов** менее выражен, но частота сокращений желудочков снижается.

Наиболее часто из **β-адреноблокаторов** применяется **анаприли** (**обзидан**) — 5 мл 0.1% раствора (5 мг) разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно со скоростью 1 мг (3 мл полученного раствора) в 1 минуту. Введение обзидана производится под контролем ЧСС и АД. Суммарная доза вводимого внутривенно обзидана не должна превышать 10 мг (10 мл 0.1% раствора).

Сердечные **гликозиды** могут использоваться для купирования **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии**. Так же, как **верапамил** и пропранолол, сердечные гликозиды замедляют проведение в **атриовентрикулярном** узле и удлиняют эффективный рефрактерный период. Они эффективны при **реципрокной пароксизмальной тахикардии** из **атриовентрикулярного** соединения. При предсердной форме пароксизмальной тахикардии сердечные гликозиды проявляют купирующий эффект реже, но уменьшают ЧСС. До введения в клиническую практику **новокаинамида** и ве-

рапамила сердечные гликозиды применялись часто для купирования **реципрокных пароксизмальных тахикардий** из **атриовентрикулярного** соединения.

В настоящее время сердечные гликозиды рекомендуются для купирования **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии** на фоне недостаточности кровообращения. По мнению М. С. Кушаковского (1993), их наиболее часто применяют у детей.

Среди сердечных гликозидов предпочтение отдают препаратам наперстянки шерстистой — дигоксину или **изоланиду** в связи с их более выраженным отрицательным **хронотропным** действием.

Дигоксин — 2 мл 0.025% раствора (0.5 мг) разводят в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно медленно (в течение 5-7 мин). Противоаритмическое действие проявляется через 2 ч. Если приступ не купировался, инъекции по 1 мл (0.25 мг) повторяют через каждые 2-3 ч до восстановления нормального ритма или достижения полной насыщающей дозы (2 мг).

Изоланид — 2 мл 0.02% раствора (0.4 мг) разводят в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно медленно в течение 5 мин. При отсутствии купирующего эффекта, инъекции по 1 мл 0.02% раствора (0.2 мг) повторяют каждые 2-3 ч до восстановления нормального синусового ритма или достижения полной насыщающей дозы (1.4 мг = 7 мл 0.02% раствора).

Можно воспользоваться внутривенным введением 0.5 мл 0.05% раствора (0.25 мг) **строфантина**, разведенного в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Раствор вводится в течение 5 мин. При отсутствии эффекта можно повторять введение строфантина в дозе 0.25 мл (0.125 мг) каждые 2-3 ч до получения эффекта, но не более 3 раз.

На фоне введения сердечных гликозидов возрастает эффективность **вагусных** проб. Нередко при отсутствии эффекта от первого введения гликозидов выполнение вагусных проб купирует **пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию**. При проведении массажа **каротидного** синуса следует соблюдать осторожность, так как сердечные гликозиды значительно усиливают чувствительность **каротидных барорецепторов**.

Н. М. Шевченко и А. А. Гросу (1992) указывают, что эффективность внутривенного введения **обзидана** и сердечных гликозидов в купировании реципрокных **атриовентрикулярных тахикардий** составляет примерно 40-55%. Эти препараты можно использовать при отсутствии натрия **аденозинтрифосфата** и **верапамила**.

Различные авторы предлагают различную последовательность применения лекарственных средств для купирования суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии.

При купировании реципрокных атриовентрикулярных тахикардий наиболее рациональной является следующая последовательность лечебных мероприятий: *вагусные пробы* $\Rightarrow$ внутривенное

введение *натрия аденозинтрифосфата* или *верапамила* $\Rightarrow$ *новокаинамида* (*дизопириамида*, *гилуритмала*, *этагизина*, *этмозина*) $\Rightarrow$ *амиодарона*.

Эффективность противоаритмических средств увеличивается на фоне введения препаратов калия или поляризующей смеси (см. выше).

Электрическая дефибрилляция

Электрическая дефибрилляция производится при неэффективности медикаментозной антиаритмической терапии. В результате воздействия высоковольтного электрического разряда происходит одномоментная деполяризация всех волокон сердца независимо от того, в каком состоянии они находятся. Вследствие этого создаются условия для проявления активности синусового водителя ритма.

Показания к электрической дефибрилляции при суправентрикулярной тахикардии:

- развитие острой левожелудочковой недостаточности;
- аритмический коллапс;
- острая коронарная недостаточность (развитие во время приступа пароксизмальной тахикардии стенокардии или инфаркта миокарда).

Перед проведением электрической дефибрилляции необходимо катетеризировать вену, предусмотреть возможность ингаляции кислорода, интубации и искусственной вентиляции легких. Всем больным с сохраненным сознанием необходимо обеспечить тщательное обезболивание. Вводится внутривенно медленно 1 мл 0.005% раствора *фентанила* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, а лицам пожилого возраста и ослабленным больным 1-2 мл 1% раствора *промедола*. Затем больной погружается в медикаментозный сон с помощью медленного внутривенного введения 5 мг *диазепама* (седуксена, реланиума). Затем можно повторять введение 2 мг препарата каждые 2 минуты до засыпания больного. Вместо седуксена можно воспользоваться внутривенным введением *тиопентала натрия*, *гексенала*, *сомбревина*.

Электроды дефибриллятора обильно смазывают специальной пастой или смачивают прокладки изотоническим раствором поваренной соли. Один электрод устанавливают справа от грудины в области II-III межреберья под правой ключицей, второй — в области верхушечного толчка или сзади в межлопаточной области. Электроды дефибриллятора прижимают к коже больного. Во время нанесения разряда нельзя касаться больного или кровати. Для купирования пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии для первого воздействия достаточно 50 Дж. При отсутствии купирующего эффекта от первого разряда наносят второй разряд большей мощности.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС)

Показания для применения ЧПЭС для прерывания суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии:

- нарушение гемодинамики;
- неэффективность антиаритмических препаратов или наличие противопоказаний к ним;
- **суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия**, обусловленная применением антиаритмических средств (т.е. их аритмогенным эффектом).

ЧПЭС может эффективно купировать пароксизмы реципрокной предсердной или **атриовентрикулярной тахикардии**, в том числе и при синдроме преждевременного возбуждения желудочков. Для купирования указанных аритмий проводят учащающую ЧПЭС левого предсердия залпами электростимулов с амплитудой 20-30 мА и продолжительностью 10-30 с. Стимуляцию начинают с частотой, на 10 имп/мин превышающей собственный **наджелудочковый ритм**. Если после прекращения электрокардиостимуляции тахикардия сохраняется, то стимуляцию повторяют. Каждый раз частота импульсов увеличивается на 10 в 1 мин до восстановления синусового ритма. Можно применить метод сверхчастотного подавления **наджелудочковых тахикардий** с помощью залпов электростимулов с частотой 250-600 имп/мин в течение 10-20 с.

У больных с тяжелым поражением миокарда может быть применена **урежающая электрокардиостимуляция** с частотой импульсов на 30-40% ниже частоты тахикардического ритма в течение 2-3 мин, после чего восстанавливается синусовый ритм. Для купирования **суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий** можно использовать конкурирующую ЧПЭС: навязывается искусственный ритм с числом импульсов на 10-15% ниже исходной частоты ритма и создается ситуация функционирования двух конкурирующих ритмов — собственного и искусственного, в результате чего восстанавливается нормальный ритм сердца.

Имплантация постоянного антитахикардального электрокардиостимулятора

Имплантация антитахикардального кардиостимулятора производится больным с тяжелыми формами **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии**, рецидивирующими и рефрактерными к медикаментозной антиаритмической терапии. Режим электрокардиостимуляции для купирования тахикардии подбирают во время электрофизиологического исследования **сердца**. Наиболее совершенными являются автоматические кардиостимуляторы, снабженные электронными схемами с алгоритмами для распознавания и купирования аритмий.

Хирургическое лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии

Хирургическое лечение показано при часто повторяющихся пароксизмах тахикардии, неэффективности или непереносимости антиаритмических средств, инвалидизации больных. Хирургическое лечение заключается в прямом удалении области расположения **аритмогенного очага**, его изоляции или модификации, а также в создании искусственной **атриовентрикулярной** зоны. Если с помощью картирования удастся определить локализацию аритмогенного очага (т.е. область самой ранней деполяризации предсердий во время тахикардии), производится деструкция этого участка. Если точную локализацию источника тахикардии определить не удастся, производят частичную изоляцию предсердия, а при локализации источника в левом предсердии — изоляцию левого предсердия. Одним из вариантов хирургического лечения является деструкция пучка Гиса с созданием полной атриовентрикулярной блокады и последующей имплантацией искусственного водителя ритма. Существует также операция создания коридора от синусового узла к **атриовентрикулярному** узлу, при этом кроме изоляции левого предсердия дополнительно изолируется боковая стенка правого предсердия. В результате такой операции сохраняется проведение от синусового к атриовентрикулярному узлу.

Профилактика пароксизмов суправентрикулярной тахикардии

Медикаментозная профилактика приступов суправентрикулярной тахикардии проводится у больных с частыми (более 1 в месяц) рецидивами, а также при развитии клинических признаков сердечной недостаточности или нарушений регионарного кровообращения.

Для профилактики реципрокной тахикардии из атриовентрикулярного соединения Cohen и Lindsay (1992) рекомендуют применять лекарственные средства, замедляющие проведение в атриовентрикулярном узле. *Верапамил*, *β-адреноблокаторы*, *дигоксин* эффективны у 70% больных. В 30% случаев эффективна монотерапия антиаритмическими препаратами IA класса: *прокаионамидом* (новокаионамидом), *хинидином*, *дизопирамидом*. Вместо хинидина может быть использован любой препарат IA или IC класса. При отсутствии эффекта могут применяться комбинации хинидина и β-адреноблокаторов, хинидина и финоптина, сердечных гликозидов и β-адреноблокаторов. Для профилактики рецидивов предсердной пароксизмальной тахикардии наиболее эффективны *хинидин*, *новокаионамид*. Активным профилактическим средством при суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии является кордарон.

Дозы антиаритмических препаратов, поддерживающие синусовый ритм:

- **кордарон** — 1000 мг в неделю (по 200 мг в сутки 5 дней подряд, 2 дня перерыв);
- **хинидин** — 0.6-1.2 г в сутки;
- **кинилентин** — 750-1250 мг в сутки;
- **обзидан** — 240 мг в сутки;
- **финоптин** — 240 мг в сутки;

Дозы антиаритмических препаратов в комбинациях:

- хинидин — 600-800 мг + анаприлин — 80-120 мг в сутки;
- хинидин — 600-800 мг + финоптин — 160 мг в сутки.

Лечение политопной предсердной тахикардии

Политопная предсердная тахикардия обычно наблюдается при тяжелых заболеваниях сердца или легких, часто на фоне острой дыхательной недостаточности. На ЭКГ при этом определяется не менее 3 различных форм эктопических зубцов Р, часто отмечаются колебания продолжительности интервала Р-Q, частота предсердного ритма 100-200 в 1 мин.

Лечение заключается прежде всего в устранении причины аритмии. Необходимо отменить или уменьшить дозы эуфиллина и других бронходилататоров. На фоне лечения основного заболевания могут быть назначены *верапамил* (препарат выбора), *хинидин*. Возможно использование *аймалина* или, с осторожностью, *кордарона*.

2.3.2. Лечение пароксизмальной тахикардии с "широким" комплексом QRS

При широком комплексе QRS (0.12 с и более) необходимо уточнить характер тахикардии с помощью внутривенного струйного введения натрия аденозинтрифосфата или регистрации пищево-дой или предсердной электрограммы.

По ответу на внутривенное струйное вливание 1-2 мл 1% раствора натрия аденозинтрифосфата можно сделать заключение о природе пароксизмальной тахикардии: реципрокные атриовентрикулярные тахикардии купируются в 95% случаев, при предсердных пароксизмальных тахикардиях лишь уменьшается частота сердечного ритма, при желудочковой тахикардии не изменяется ни ритм, ни ЧСС. Чрезвычайно важно дифференцировать желудочковую и суправентрикулярную формы пароксизмальной тахикардии, так как лечебная тактика при них различна.

При невозможности уточнения характера пароксизмальной тахикардии целесообразно проведение электроимпульсной терапии. Если проведение электроимпульсной терапии и уточнение характера тахикардии с широким комплексом QRS невозможны,

следует проводить антиаритмическую терапию так, как если бы это была желудочковая пароксизмальная тахикардия.

Лечение желудочковой формы пароксизмальной тахикардии

Рефлекторные методы купирования

Рефлекторные методы купирования при желудочковой пароксизмальной тахикардии неэффективны. Иногда удается купировать пароксизм желудочковой тахикардии ударом кулака в область грудины.

Медикаментозное купирование желудочковой пароксизмальной тахикардии

Лидокаин является препаратом первой очереди, сразу внутривенно в течение 1.5 мин вводят 80-120 мг (4-6 мл 2% раствора) препарата в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. У пожилых людей первоначальная доза не должна превышать 40-80 мг. Затем налаживается внутривенное капельное введение **лидокаина** со скоростью 2 мг/мин (50 мл 2% раствора лидокаина разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно со скоростью 10 капель в минуту). Через 10 мин от начала капельного вливания внутривенно **струйно** вводят 2 мл 2% раствора лидокаина и при необходимости повторяют его снова в той же дозе на фоне продолжающегося внутривенного введения препарата. По данным Cohen и Lindsay (1992), общая доза лидокаина, введенного внутривенно струйно (болюсом), может составить до 3 мг/кг.

После купирования пароксизмальной тахикардии можно проводить профилактическое лечение **лидокаином** внутримышечно в дозе 4-6 мл 10% раствора (400-600 мг) каждые 3-4 ч или продолжать внутривенное капельное вливание в указанной выше дозе.

Купирующий эффект лидокаина составляет 30%, однако преимущество препарата заключается в скорости и кратковременности действия, небольшой токсичности.

Новокаинамид является препаратом второй очереди для купирования желудочковой пароксизмальной тахикардии, к нему прибегают при отсутствии эффекта от лечения лидокаином.

Лечение проводится по методике купирования **суправентрикулярной** пароксизмальной тахикардии. Поддерживающая терапия осуществляется внутримышечным введением 5 мл 10% раствора **новокаинамида** через каждые 4 ч.

Эффективность новокаинамида составляет 66-83%. Следует подчеркнуть необходимость очень медленного введения препарата. Существует мнение о возможности дополнительного введения болюсом лидокаина (40-50 мг) во время капельного введения новокаинамида, так как возможно усиление действия при сочетании лидокаина и новокаинамида.

В качестве препарата второй очереди могут вводиться внутривенно **дизопирамид** (150 мг за 3 мин), **этмозин** (150 мг за 3 мин), **гилуритмал** (аймалин) (50 мг за 3 мин). Методики лечения этими препаратами описаны в разделе "Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии".

Кордарон (амиодарон) считается препаратом третьей очереди при купировании желудочковой пароксизмальной тахикардии. Его эффективность достигает 80-100% и он применяется при неэффективности вышеперечисленных антиаритмических средств. Методика лечения кордароном описана в разделе "Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии".

Для купирования желудочковой пароксизмальной тахикардии можно использовать **анаприлин** (обзидан). Методика лечения анаприлином описана в разделе "Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии".

Cohen и Lindsay (1992) рекомендуют при отсутствии эффекта от вышеперечисленных антиаритмических препаратов применять внутривенное введение **бритилия** (орнида). Он выпускается в ампулах по 1 мл 5% раствора (50 мг), а также в виде препарата "Бретилол" (1 ампула 10 мл содержит 500 мг). **Бретилий** вводится внутривенно струйно в дозе 5 мг/кг, разведенный 20-50 мл изотонического раствора натрия хлорида (в нескольких шприцах); введение осуществляется в течение 6-10 мин. При отсутствии эффекта, а также для профилактики рецидивов желудочковой пароксизмальной тахикардии целесообразно дальнейшее введение бритилия внутривенно капельно со скоростью 1-3 мг/мин до общей дозы 2-3 г/сут, либо внутримышечно по 300-500 мг через каждые 6 ч. Лечение бритилием особенно показано при частых, рецидивирующих пароксизмах желудочковой тахикардии у больных инфарктом миокарда.

Существует методика внутримышечного введения бритилия для купирования пароксизмальной желудочковой тахикардии (Singh, Mandel, 1980): вводят насыщающую дозу 600-900 мг, затем по 200 мг каждые 1-2 ч, пока не будет купирована тахикардия или общая доза бритилия не достигнет 2 г.

В ходе лечения **бритилием** следует тщательно контролировать АД (возможна артериальная гипотензия!).

Эффективным препаратом для купирования желудочковой пароксизмальной тахикардии является **мексилетин** (мекситил).

Вначале вводится внутривенно струйно 250 мг препарата (10 мл 2.5% раствора) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5 мин. В дальнейшем переходят к внутривенному капельному введению **мексилетина** (за 3 ч вводят 750 мг препарата в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, причем в первый час — 250 мл, а остальные 250 мл в следующие 2 ч). В случае рецидивов желудочковой тахикардии за 8 ч могут быть дополнительно введены 500 мг мексилетина (скорость капельного вливания 1 мг/мин), затем еще 500-1000 мг за 24 ч, после чего препарат назначается внутрь по 200-250 мг 3 раза в день.

Разработана также методика одновременного применения **мексилетина** внутривенно (250 мг за 5 мин) и внутрь (400 мг). Через 2 ч продолжают прием препарата внутрь — 200-250 мг 3-4 раза в день.

Мексилетин структурно близок к **лидокаину** и может успешно применяться для купирования **пароксизмальной** желудочковой тахикардии.

Эффективным может быть также лечение **пропафеноном** (ритмонормом), **боннекором**. Методика лечения этими препаратами изложена в разделе "Лечение **суправентрикулярной** пароксизмальной тахикардии".

Купирование желудочковой пароксизмальной тахикардии верапамилом. При пароксизмальной желудочковой тахикардии **верапамил** (финоптин, изоптин) редко дает эффект. При этом варианте пароксизмальной тахикардии **верапамил** может вызвать нарушения кровообращения, ускорение тахикардии или даже ее трансформацию в фибрилляцию желудочков. Наряду с этим имеются сообщения об успешном применении **верапамила** при пароксизмальной желудочковой тахикардии, рефрактерной к другим антиаритмическим средствам.

Установлено (Lin, 1983; Strasberg, 1986; и др.), что **верапамил** является препаратом выбора при **идиопатической** желудочковой тахикардии.

М. С. Кушаковский (1992) называет следующие основные особенности идиопатической желудочковой тахикардии:

- комплексы QRS имеют форму блокады правой ножки пучка **Гиса** с отклонением электрической оси сердца вправо (тахикардия исходит из сети **Пуркинье** в области **задненижнего** разветвления левой ножки);
- верапамил, введенный в дозе 10 мг за 5 мин внутривенно, купирует более чем 90% приступов;
- прием верапамила внутрь в дозе 240 мг в день предупреждает рецидивы желудочковой тахикардии в течение нескольких лет;
- как правило, наблюдается у лиц без признаков органического поражения сердца (по клиническим данным и результатам **лабораторно-инструментального** исследования).

Н. М. Шевченко и А. А. Гросу (1992) рекомендуют следующую последовательность лечебных мероприятий при купировании пароксизмальной желудочковой тахикардии: **лидокаин** $\Rightarrow$ **новокаинамид** (или **дизопирамид**, **гилуритмал**, **этмозин**) $\Rightarrow$ **амиодарон** $\Rightarrow$ **обзидан** или **верапамил** (очень осторожно!) $\Rightarrow$ **электрокардиостимуляция** $\Rightarrow$ **электроимпульсная терапия**.

Лечение полиморфной желудочковой тахикардии

Полиморфной называется желудочковая тахикардия с нестабильной, непрерывно меняющейся формой комплексов QRS.

Наиболее известной формой полиморфной желудочковой тахикардии является двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия (типа "пируэт") у больных с удлинением интервала Q-T.

Эта форма имеет следующие особенности:

- до начала пароксизма тахикардии отмечается удлинение интервала Q-T, иногда вместе с увеличением зубца U;
- приступы тахикардии индуцируются желудочковыми экстрасистолами с различными интервалами сцепления;
- частота желудочкового ритма 150-250 в 1 мин; отмечаются колебания интервалов R-R до 0.20-0.40 с;
- комплексы QRS большой амплитуды, уширены (≥ 0.12 с); высота и полярность их меняется; в течение 3-5-20 сердечных циклов они направляются вверх, затем вниз, напоминая картину синусоидального вращения вокруг изолинии;
- приступ тахикардии может прекратиться самостоятельно, однако выражена склонность к рецидивам;
- возможны переходы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии в устойчивую моноформную желудочковую тахикардию или в фибрилляцию желудочков.

Удлинение интервала Q-T, ведущее к развитию желудочковой полиморфной тахикардии, бывает врожденным и приобретенным. К врожденным вариантам относят синдром Джервела-Ланге-Нильсена (сочетание с глухонемой) и синдром Романо-Уарда (без нарушения слуха).

Приступы тахикардии типа "пируэт" у больных с врожденным удлинением интервала Q-T обычно возникают во время физической или психоэмоциональной нагрузки (адренергически-зависимая тахикардия). Основными методами лечения являются назначение больших доз β -адреноблокаторов и хирургическое удаление левого звездчатого ганглия.

Причиной приобретенного синдрома удлинения интервала Q-T чаще всего является прием антиаритмических средств (хинидина, новокаинамида, ритмилена, флекаинида, энкаинида, этмозина), антидепрессантов, дроперидола, эритромицина, фенотиазин-ов, мочегонных средств, нифедипина, пробуккола.

Лечение тахикардии типа "пируэт" на фоне приобретенного удлинения интервала Q-T:

1. Отмена препарата, вызвавшего тахикардию.

2. Коррекция гипокалиемии с помощью внутривенного введения *калия хлорида*.
3. Внутривенное введение 10-20 мл 20% раствора *магния сульфата* в 20 мл 5% раствора глюкозы за 1-2 мин (тщательно контролировать АД и ритм дыхания: возможно падение АД и угнетение дыхания).
4. Внутривенное введение *лидокаина* или β -адреноблокаторов
5. В случае повторяющихся тахикардии — внутривенное капельное введение 100 мл 20% раствора *магния сульфата* вместе с 400 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 10-40 капель в минуту.

Лечение пароксизмальной желудочковой тахикардии, возникающей во время физической нагрузки

Эта форма тахикардии является редкой. Основным методом лечения является применение β -адреноблокаторов. Важным является также лечение основного заболевания.

Электрическая дефибрилляция в лечении желудочковой пароксизмальной тахикардии

Показаниями для электрической дефибрилляции являются:

- неэффективность медикаментозной антиаритмической терапии;
- тяжелые клинические проявления с самого начала приступа пароксизмальной тахикардии (острая *левожелудочковая* недостаточность, коллапс, острая коронарная недостаточность).

Методика электрической дефибрилляции описана в разделе "Лечение *суправентрикулярной* пароксизмальной тахикардии". Купирование желудочковой тахикардии целесообразно начинать с разряда мощностью 75-100 Дж. Если не определяется пульс, проводят дефибрилляцию разрядом 200 Дж и, если желудочковая тахикардия сохраняется — повторно применяют разряд 360 Дж.

Электрокардиостимуляция

Для купирования желудочковой пароксизмальной тахикардии может быть применена электрическая кардиостимуляция (*эндокардиальная*, *чреспищеводная*). Она показана при неэффективности медикаментозной антиаритмической терапии и электрической дефибрилляции. При использовании электрокардиостимуляции для купирования пароксизмальной желудочковой тахикардии следует помнить о высоком риске развития фибрилляции желудочков, поэтому при проведении электрокардиостимуляции следует иметь наготове дефибриллятор.

Наиболее целесообразно проводить электрокардиостимуляцию в режиме программированной стимуляции одиночными и

парными экстрастимулами. Может быть также использована учащающаяся или **урежающая** стимуляция желудочков.

При часто повторяющейся желудочковой **пароксизмальной** тахикардии, не поддающейся медикаментозной антиаритмической терапии, производится имплантация автоматического **кардиовертера-дефибриллятора**, источник электропитания которого позволяет генерировать около 100 разрядов мощностью до 30 Дж. Аппарат имеет программное устройство, с помощью которого при возникновении пароксизмальной тахикардии подается соответствующий стимул и автоматически производится разряд дефибриллятора.

Хирургическое лечение пароксизмальной желудочковой тахикардии

Современными методами хирургического лечения желудочковых тахикардии являются циркулярная **эндокардиальная вентрикулотомия** и эндокардиальная резекция. Большее распространение получила локализованная эндокардиальная резекция, при которой удаляется область самой ранней деполяризации эндокарда, выявленная с помощью картирования во время тахикардии. Хирургическое лечение показано больным с частыми рецидивами пароксизмальной тахикардии при отсутствии эффекта от антиаритмической терапии.

Предупреждение пароксизмов желудочковой тахикардии

Профилактическое назначение антиаритмических препаратов рекомендуется больным с часто рецидивирующими приступами тахикардии.

Наиболее часто применяются **новокаинамид**, **ритмилен**, **хинидин**, **аймалин**, пульс-норма, этмозин, **этагизин**, пропafenон, **аллапинин**, **кордарон**, **обзидан**, иногда комбинации антиаритмических средств.

Рекомендуемые суточные дозы препаратов: *новокаинамид* — 2-3 г; *ритмилен* — 0.4-0.8 г; *хинидин* — 0.8-1 г; *аймалин* — 300 мг; *этагизин* — 150 мг; *этмозин* — 300-600 мг; *аллапинин* — 150-300 мг, *пропafenон* — **600-1200** мг.

Эффективность различных антиаритмических средств в предупреждении повторных приступов желудочковой тахикардии примерно одинаковая и составляет 20-30%. Оценку эффективности антиаритмических препаратов производят на основе длительного **ЭКГ-мониторирования**, пробы с физической нагрузкой, электрофизиологического исследования. Практический врач пользуется обычно методом "проб и ошибок", т.е. поочередно назначает больному антиаритмические препараты в оптимальной суточной дозе, пока не будет найден самый эффективный.

Одним из наиболее эффективных препаратов для профилактики повторных приступов тахикардии является **амиодарон** (кордарон), его эффективность может достигать 70%. Он назнача-

ется в суточной дозе 0.6–0.8 г в течение 10–12 дней, а затем по 0.2–0.4 г в день 5 дней в неделю.

При отсутствии эффекта от антиаритмических препаратов и их комбинаций в качестве мер профилактики используют немедикаментозные методы лечения (**катетерную** деструкцию области источника тахикардии, хирургическое лечение, имплантацию электрокардиостимулятора или **кардиовертера-дефибрилятора**).

Лечение пароксизмальной тахикардии при синдроме преждевременного возбуждения желудочков

Синдром преждевременного возбуждения желудочков — врожденная особенность проводящей системы сердца, характеризующаяся наличием дополнительных путей, проводящих импульс из предсердий в желудочки, минуя **атриовентрикулярный** узел. Различают следующие варианты синдрома преждевременного возбуждения желудочков:

- синдром **Вольфа-Паркинсона-Уайта** (синдром WPW) — наиболее частый вариант, обусловлен наличием дополнительного пути проведения между предсердиями и желудочками (пучок Кента). Он характеризуется укорочением интервала P-Q (менее 0.12 с), увеличением продолжительности (до 0.11–0.15 с) и небольшой деформацией комплекса QRS, наличием в составе комплекса QRS дополнительной волны возбуждения дельта в виде лесенки к комплексу **QRS**;
- синдром **Клерка-Леви-Критеско** (CLC) обусловлен наличием дополнительного пути проведения между предсердиями и пучком Гиса (пучок Джеймса). Синдром CLC характеризуется укорочением интервала P-Q (менее 0.12 с), нормальной формой комплекса **QRS** и отсутствием волны дельта;
- синдром преждевременного возбуждения желудочков, обусловленный наличием дополнительного пучка Махайма (от начала пучка Гиса к желудочкам), характеризуется нормальным интервалом P-Q, уширением комплекса **QRS**, наличием волны дельта.

Наиболее распространенной формой синдрома преждевременного возбуждения желудочков является синдром **WPW**. Примерно в 50% случаев при синдроме **WPW** возникают тахикардии. Наиболее часто встречается **пароксизмальная ортодромная** реципрокная **атриовентрикулярная** тахикардия, при которой импульс проводится **антероградно** по **атриовентрикулярному** узлу, а **ретроградно** по пучку Кента. При этом волна дельта исчезает, комплекс **QRS** имеет нормальную ширину (пароксизмальная **суправентрикулярная** тахикардия с "узким" комплексом QRS).

Значительно реже при синдроме **WPW** встречается антидромная **наджелудочковая** тахикардия, при которой циркуляция импульса происходит в обратном направлении: **антероградно** — по

пучку Кента, а ретроградно — по нормально проводящей системе (по **атриовентрикулярному** узлу). Комплекс QRS при этом виде тахикардии всегда уширен (**суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия с "широким" QRS**).

Приблизительно в 15-20% случаев бывает пароксизмальная мерцательная аритмия.

Купирование суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии с "узким" комплексом QRS при синдроме WPW

Для купирования суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии с "узким" комплексом QRS при синдроме WPW используются те же методы и лекарственные средства, которые изложены в разделе "Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии с "узким" комплексом QRS", причем при отсутствии эффекта "**вагусных**" проб в первую очередь следует применять внутривенное введение натрия **аденозинтрифосфата**.

При отсутствии эффекта от последовательного введения препаратов, а также при ухудшении состояния больного, нарастании явлений **левожелудочковой** недостаточности производят электрическую дефибрилляцию.

В некоторых случаях при тахикардии, рефрактерной к антиаритмическим средствам, проводится **электрокардиостимулирующая** терапия.

Купирование суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии с "широким" комплексом QRS при синдроме WPW

Купирование суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии с "широким" комплексом QRS при синдроме WPW производится так же, как это описано в разделе "Лечение желудочковой пароксизмальной тахикардии". Нельзя применять **верапамил (финоптин, изоптин)** и сердечные **гликозиды**, так как они способствуют улучшению проведения импульса по дополнительным проводящим путям и могут вызвать еще большее учащение сердечного ритма и даже фибрилляцию желудочков.

Электрическая дефибрилляция производится по тем же показаниям, что и при желудочковой пароксизмальной тахикардии.

При проведении профилактической антиаритмической терапии при синдроме **WPW** предпочтение отдают антиаритмическим средствам **IA, IC классов и β -адреноблокаторам**. Эффективен также кордарон.

Хирургическое лечение синдрома преждевременного возбуждения желудочков

Целью хирургического лечения является прерывание **антероградного** и **ретроградного** проведения по добавочным **предсердно-желудочковым** путям и тем самым исключение возможности приступов суправентрикулярной тахикардии, а также распространения частых предсердных импульсов к желудочкам при фибрилляции и трепетании предсердий.

Показаниями к хирургическому лечению являются (М. С. Кушаковский, 1993):

- хотя бы единственный эпизод фибрилляции (трепетания) желудочков;
- повторяющиеся пароксизмы фибрилляции (трепетания) предсердий;
- часто повторяющиеся и устойчивые к лекарственной терапии и профилактике приступы **ортодромной атриовентрикулярной реципрокной (круговой) тахикардии**, сопровождающиеся острыми нарушениями кровообращения (падением АД, ишемией мозга или **миокарда**, сердечной астмой и др.);
- антидромный тип **атриовентрикулярной реципрокной пароксизмальной тахикардии**;
- наличие у больного нескольких добавочных предсердно-желудочковых соединений, что приводит к формированию различных вариантов **атриовентрикулярных реципрокных пароксизмальных тахикардий**;
- сочетание синдрома преждевременного возбуждения желудочков с другими врожденными пороками (аномалиями) сердца, требующими хирургической коррекции;
- непереносимость противоаритмических препаратов.

Современные методы хирургического лечения включают:

1. классические методы перерезки дополнительных проводящих путей;
2. чрезвенозную **катетерную** деструкцию дополнительных проводящих путей с помощью энергии лазера, радиочастотных воздействий или с помощью разряда дефибриллятора мощностью 100-400 Дж (электродеструкция). В последние годы особенно широкое распространение получила радиочастотная деструкция дополнительных путей проведения.

2.3.3. Самостоятельное купирование **пароксизмальных тахикардий**

Если приступ **пароксизмальной тахикардии** у больного случился впервые, можно рекомендовать:

1. Не волноваться, успокоиться.
2. Принять внутрь 45-60 капель *валокордина* и 30-40 капель *настойки валерианы* или *пустырника*.
3. Применить *рефлекторные методы* купирования пароксизмальной **суправентрикулярной тахикардии**, которые больному разрешается выполнять без наблюдения врача: пробу с **натуживанием**, надувание резинового шара или мяча, медленное

глотание сухих твердых продуктов, **имитацию** рвотных движений.

4. Если в течение ближайших **10-15** мин приступ не купируется, следует обратиться к **помощи** врача

Если приступ **тахикардии** случился не в первый раз и больной уже обращался за врачебной помощью, **рекомендуется** выполнить следующие мероприятия

1. Если ранее был **приступ суправентрикулярной** тахикардии и он купировался рефлекторными пробами, следует выполнить пробы, **разрешаемые** для **самостоятельного** выполнения больным.
2. Произвести самостоятельное купирование приступа с **помощью** приема препаратов внутрь. Обычно используют однократный прием препарата, который был **эффективен** при внутривенном введении, в дозе, примерно равной половине его суточной дозы. Рекомендуются следующие дозы:

- **хинидин** — 0.4-0.6 г;
- **новокаинамид** — 1.5 г;
- **ритмилен** — 0.3 г;
- **этализин** — 0.1 г;
- **этмозин** — 0.4 г;
- **анаприлин** — 0.08-0.12 г;
- **верапамил** — 0.10-0.16 г.

2.4. Лечение **непароксизмальной** тахикардии

Непароксизмальная тахикардия — ускоренный эктопический ритм, импульсы для которого исходят из различных участков сердца, но при этом тахикардия характеризуется постепенным началом и окончанием, правильным сердечным ритмом с частотой 91-104 в мин.

Различают **непароксизмальную** тахикардию **предсердную**, из **атриовентрикулярного** соединения и желудочковую.

Непароксизмальная тахикардия диагностируется на основании выявления на ЭКГ признаков **предсердного**, атриовентрикулярного или **идиовентрикулярного** ритма с частотой 91-104 в 1 мин.

Непароксизмальная тахикардия редко сопровождается ухудшением состояния больного и, как правило, не требует неотложных лечебных мероприятий. При стойкой или рецидивирующей непароксизмальной тахикардии, сопровождающейся субъективными проявлениями и нарушением гемодинамики, необходима плановая терапия, прежде всего основного заболевания.

По данным В. Л. Дощицина (1993), для устранения непароксизмальной суправентрикулярной тахикардии следует назначить курсовое лечение амиодароном, пропранололом или верапамилом. Может быть эффективным также лечение дизопирамидом, аллапинином, этаизином или новокаиномидом.

Больным с желудочковой непароксизмальной тахикардией рекомендуется курсовое лечение амиодароном, мексилетином, этаизином, этмозином, аллапинином, дизопирамидом или новокаиномидом. Может быть эффективным лечение β -адреноблокаторами.

Дозы антиаритмических средств подбираются индивидуально.

2.5. Лечение мерцания и трепетания предсердий

2.5.1. Лечение мерцания предсердий

Мерцание предсердий (мерцательная аритмия) — нарушение сердечного ритма, при котором на протяжении всего сердечного цикла наблюдается частое (от 350 до 600 в 1 минуту) хаотичное возбуждение и фибрилляция отдельных групп мышечных волокон предсердий, но отсутствует координированное их сокращение.

Различают постоянную и преходящую (пароксизмальную) формы мерцательной аритмии. В зависимости от частоты желудочковых сокращений мерцательная аритмия делится на нормосистолическую (число сокращений желудочков 60-90 в 1 мин), тахисистолическую (90 и более в 1 мин), брадисистолическую (меньше 60 в 1 мин).

Лечение пароксизмальной формы мерцательной аритмии

В лечении пароксизмальной формы мерцательной аритмии выделяют 2 периода: купирование мерцательной аритмии (восстановление синусового ритма) и предупреждение повторных приступов.

Купирование приступа мерцательной аритмии

Лечение на догоспитальном этапе

На догоспитальном этапе больной может принять 1 таблетку (0,04 г) *анаприлина* или 2-3 таблетки *новокаиномиды* по 0,25 г и 60-100 мл 10% раствора *калия хлорида* вместе со 150 мл фруктового сока (апельсинового, томатного или др.).

Электрическая дефибрилляция

Электрическая дефибрилляция используется, если приступ фибрилляции предсердий сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями с развитием таких симптомов, как обморок, коллапс, сердечная астма, отек легких, приступ стенокардии. При мерцательной аритмии применяется разряд мощно-

стью не менее 100 Дж. При неэффективности первого разряда применяется второй с повышением энергии разряда до 200 Дж.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение пароксизма мерцательной аритмии предусматривает 2 этапа: урежение частоты сердечных сокращений и восстановление синусового ритма.

Урежение частоты сердечных сокращений

При высокой частоте сердечных сокращений во время приступа мерцательной аритмии (больше 130 в 1 мин) необходимо произвести урежение ЧСС. Применение наиболее эффективных антиаритмических препаратов I класса (новокаинамида, ритмилена, хинидина и др.) для купирования пароксизма мерцательной аритмии может привести к резкому внезапному ускорению ЧСС до 200-250 в 1 мин. Это связано с уменьшением частоты предсердных волн и увеличением числа проведенных к желудочкам предсердных импульсов. Дополнительным фактором является также холинолитическая активность большинства антиаритмических препаратов I класса. В ходе выполнения этого мероприятия иногда происходит восстановление синусового ритма.

Для урежения ЧСС внутривенно вводятся следующие препараты (методика их введения изложена в разделе "Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии")

- *верапамил* (изоптин, финоптин) — 10 мг,
- *анаприлин* (обзидан) — 5 мг,
- *дигоксин* — 0,5 мг,
- *кордарон* — 150-300 мг

Наиболее быстродействующим и эффективным препаратом для урежения сердечного ритма при пароксизме мерцательной аритмии является верапамил. К введению остальных препаратов прибегают обычно при отсутствии эффекта от верапамила. Сердечные гликозиды (дигоксин, реже строфантин) являются препаратами выбора при приступе мерцательной аритмии у больных с недостаточностью кровообращения.

При стабильной гемодинамике, хорошем самочувствии больного, невозможности ввести препарат внутривенно можно воспользоваться приемом внутрь верапамила — 80-120 мг или обзидана — 80-120 мг.

Если частота сердечных сокращений во время приступа мерцательной аритмии исходно менее 100 в 1 мин (нормосистолическая форма), сразу назначают препараты для восстановления синусового ритма.

Восстановление синусового ритма

Если в ходе урежения частоты сокращения желудочков не произошло восстановления синусового ритма, решается вопрос о

целесообразности его **восстановления**. У больных с очень частыми и рефрактерными к профилактической терапии пароксизмами не обязательно стремиться купировать приступ, а следует продолжать прием препаратов для урежения частоты сердечных сокращений.

В остальных случаях необходимо восстановить синусовый ритм. Для этого применяются следующие препараты.

Новокаионамид — 1 г внутривенно (методика введения изложена в разделе "Лечение суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии"),

М. С. Кушаковский (1992) указывает, что результаты лечения **новокаионамидом** находятся в прямой зависимости от времени, когда оно начато. Восстановление синусового ритма наблюдается в 90% случаев при длительности **фибрилляции** предсердий менее 24 ч, в 33% случаев при более длительной **фибрилляции** предсердий. Результаты лечения **новокаионамидом** значительно улучшаются, если его применять через 20-30 мин после введения сердечного **гликозида** и **калия хлорида**.

В ряде случаев удается купировать пароксизм мерцательной аритмии приемом **новокаионамида** внутрь: 0,5-0,75 г на первый прием, 0,5 г на второй прием через 2-3 ч, 0,25-0,5 г на третий прием через 4 ч. У отдельных больных восстановление синусового ритма происходит уже после первого приема **новокаионамида**.

Н. М. Шевченко, А. А. Гросу (1992) рекомендуют принимать внутрь более высокие дозы **новокаионамида**: 1-5,2 г сразу, при необходимости продолжают прием через 1 ч по 0,5 г препарата до купирования или общей дозы 4-5 г.

Дизопирамид (ритмилен) — вводится внутривенно (150 мг) или принимается внутрь (300-400 мг).

Амиодарон (кордарон) — вводится внутривенно медленно в дозе 150-450 мг (3-9 мл 5% раствора) в течение 5 мин. По данным Yold (1986) **кордарон** при внутривенном введении у 65% больных купировал приступы мерцательной аритмии, устойчивые к другим препаратам.

Хинидин — сразу принимается 0,4 г внутрь и далее по 0,2 г через 1 ч до купирования приступа или общей дозы 1,6 г.

М. С. Кушаковский (1992) предлагает методику сравнительно быстрого восстановления синусового ритма при пароксизмах **фибрилляции** предсердий. Он рекомендует использовать ее с самого начала лечения либо вслед за несколькими внутривенными вливаниями сердечного **гликозида** и **калия хлорида**, если аритмия не купировалась. Больной принимает **хинидина** сульфат по 0,2 г 3-4 раза в день (либо **кининтенин** по 1 таблетке 2-3 раза в день) в сочетании с **изоптином** (**финоптином**) по 0,04-0,08 г 3-4 раза в день. Средняя продолжительность лечения составляет 7 дней. Комбинация **хинидина** и **изоптина** эффективна у 85% больных. При **брадии** и **нормосистолической фибрилляции** предсердий в первые 1-2 дня назначают один **хинидин**, что приводит к необходимому ускоре-

нию сердечного ритма (необходим электрокардиографический контроль!), затем добавляют изоптин.

Для купирования пароксизма мерцательной аритмии можно применять *сердечные гликозиды*. Используются два темпа **дигитализации**: средний и быстрый. При среднем темпе 1 раз в день внутривенно капельно вводят 1 мл 0.025% раствора **дигоксина** (0.25 мг) вместе с 20 мл 4% раствора калия хлорида (0.8 г) в 150 мл 5% раствора глюкозы; скорость вливания 30 кап/мин. Вместо дигоксина можно применить 0.5 мл 0.05% раствора **строфантина** (0.25 мг), **противоаритмическая** активность которого несколько ниже. Для восстановления синусового ритма требуется от 1 до 5-7 вливаний. Эффект достигается у $2/3$ больных.

При быстром темпе **дигитализации** раствор дигоксина вводят внутривенно **струйно** за 4-5 мин сначала в дозе 0.5 мг (2 мл 0.025% раствора дигоксина), а затем еще 2 раза по 0.25 мг с интервалом 4 ч. Каждое введение дигоксина производится в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Восстановление синусового ритма происходит в 85% случаев, в среднем через 4 ч от начала лечения.

У 59-60% больных удается купировать пароксизм мерцательной аритмии с помощью **этацизина** — 50 мг препарата разводят в 100-200 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно со средней скоростью 1.7 мг/мин.

У 79% больных с мерцательной аритмией длительностью менее 10 дней и у 38% с длительностью более 10 дней эффективен **флекаинид**: 50 мг препарата растворяют в 50 мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно в течение 10 мин. У каждого третьего больного синусовый ритм восстанавливается в течение первых 5 мин после инъекции. Если аритмия не исчезает в течение 10 мин после окончания введения, то препарат вводят повторно в дозе, не превышающей 2 мг/кг массы тела. Через 4 ч приступают к приему препарата внутрь (по 0.1 г 2 раза в день при массе тела больного меньше 70 кг и 3 раза в день при массе тела больше 70 кг).

В. И. Денисюк и соавт. (1992) при рефрактерной к терапии **пароксизмальной** мерцательной аритмии рекомендуют **комбинированное лечение кордароном и кинилентином или этацизином**.

Кордарон применяется внутрь в суточной дозе 600 мг, **кинилентин** (пролонгированная форма **хинидина**) — 0.5-1 г, **этацинин** — 150 мг.

У многих больных пароксизм мерцательной аритмии можно купировать внутривенным введением 20 мл (70 мг) **пропафенона** (ритмонорма). При отсутствии эффекта препарат можно ввести повторно через 90-120 мин.

Особенности купирования пароксизма мерцательной аритмии у больных с синдромом WPW

При мерцательной аритмии у больных с синдромом WPW противопоказано использование **финоптина** (изоптина) и сердеч-

ных гликозидов. Эти препараты могут уменьшить продолжительность рефрактерного периода пучка Кента и вызвать опасное увеличение частоты желудочковых сокращений до 250-300 в 1 мин. Для купирования пароксизмальной мерцательной аритмии у больных синдромом WPW рекомендуется применять *новокаинамид*, *дизопирамид*, *этмозин*, *этацизин*, *кордарон*, *аймалин*.

И. Г. Фомина, В. В. Янкин (1992) изучили эффективность купирующей терапии при приступах мерцательной аритмии у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков.

Эффективность первого внутривенного введения антиаритмических средств была следующей:

- 1000 мг **новокаинамида** — 39.4%;
- 50 мг **аймалина** — 44.8%;
- 250 мг **дизопирамида** — 69.2%;
- 250 мг **мекситила** — 33%;
- 450 мг **кордарона** — 84.6%;
- 50 мг **этацизина** — 38.5%;
- 5-10 мг **верапамила** — 42.1%.

Эффективность перорального применения антиаритмических препаратов была следующей:

- **кинилентин** по 0.2 г через каждые 2 ч до купирования приступа (суммарная доза не более 1 г) — 80.4%;
- **дизопирамид** по 0.2 г через 4-6 ч — 66.7%;
- **мекситил** по 0.2-0.3 г через 4-6 ч, 0.1-0.2 г через 6-8 ч — 33.3%;
- **пропранолол** по 0.02 г 2-3 раза в течение 6 ч — 37.5%.

Таким образом, среди антиаритмических препаратов, вводимых внутривенно, самыми эффективными были кордарон, дизопирамид и аймалин; среди препаратов, назначенных внутрь, — кинилентин и дизопирамид.

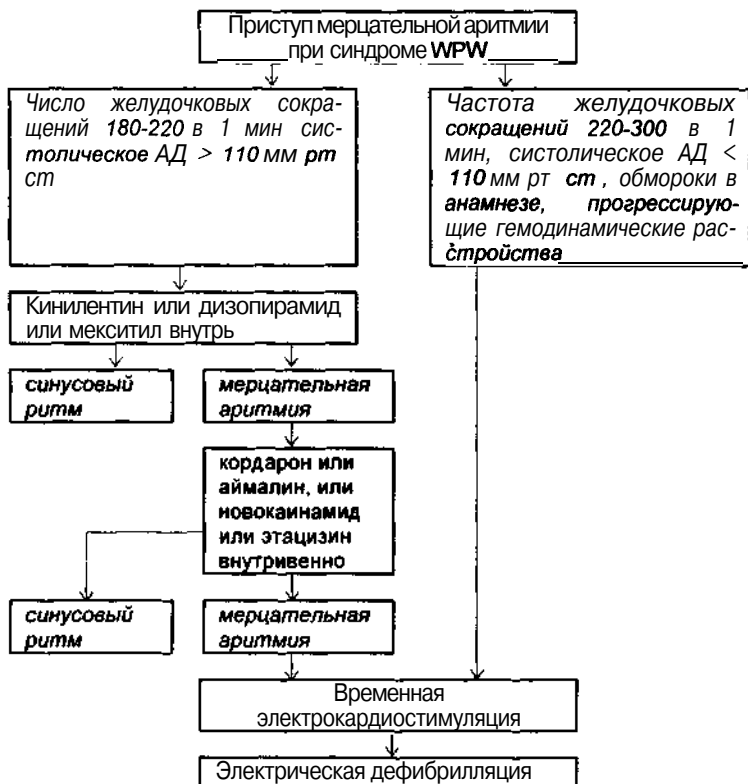
И. Г. Фомина, В. В. Янкин (1992) предложили следующую программу купирования приступа мерцательной аритмии при синдроме WPW (рис. 2).

Разумеется, эта программа является ориентировочной основой действий и может меняться в зависимости от эффективности и переносимости антиаритмических препаратов у каждого больного с приступом мерцательной аритмии на фоне синдрома WPW.

Профилактика повторного возникновения пароксизмов мерцательной аритмии

При редких, легко переносимых и купируемых приступах мерцательной аритмии длительное использование активных анти-

Рис 2 Программа купирования приступа мерцательной аритмии при синдроме WPW



аритмических средств с профилактической целью нецелесообразно (В Л Дощицин, В Н Теплов, 1993), так как возможно развитие побочных явлений, толерантности к препарату и снижение его эффективности

Профилактическая антиаритмическая терапия обоснована при частых пароксизмах мерцательной аритмии (1 раз в неделю или чаще). Наиболее эффективными в этом отношении являются кордарон (эффективность 70-90% даже при отсутствии эффекта от других средств), хинидин (кинилентин), дизопирамид, этацизин, аллапинин, боннекор.

Подбор препарата и дозировок проводится индивидуально. Наиболее часто применяются следующие дозы антиаритмических препаратов: хинидин — 0,2 г 3-4 раза в день, кинилентин — 0,2 г 2-3 раза в день, кордарон — сначала 0,2 г 3 раза в день в течение неде-

ли, затем 0 2 г 2 раза в день в течение недели и в дальнейшем 0 2 г 1 раз в день 5 раз в неделю, **новокаинамид** — 0 5 г 4 раза в день, **ритмилен** — 0 1 г 2-3 раза в день, **этмозин** — 0 1 г 3 раза в день, **пульс-норма** — 1 таблетка 2-3 раза в день

Длительная (в течение 3-6 месяцев) успешная поддерживающая терапия антиаритмическими средствами предупреждает рецидивы мерцания предсердий и переход **пароксизмальной** формы мерцательной аритмии в постоянную. Следует учесть, что хинидин, новокаинамид, **дизопирамид**, этагизин, аллапинин могут вызывать увеличение ЧСС в случае пароксизма мерцания предсердий. Поэтому их следует комбинировать с дигоксином, **β-блокаторами**, **верапамилом** (при синдроме WPW дигоксин и верапамил не назначаются)

Лечение считается эффективным, если приступы прекратились или стали реже не менее чем на 70%

При отсутствии эффекта от монотерапии применяются комбинации антиаритмических препаратов (например, **хинидин** в сочетании с верапамилом или **β-блокаторами**, или сердечными гликозидами, **β-адреноблокаторы** с сердечными гликозидами)

Coumel (1990) среди больных с пароксизмальной мерцательной аритмией выделяет 2 варианта в зависимости от состояния вегетативной регуляции сердца (табл. 33)

а) с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы ("**вагусная**") **пароксизмальная** мерцательная аритмия),

б) с преобладанием тонуса симпатической нервной системы ("**адренергическая**", "**катехоламинзависимая**" пароксизмальная мерцательная аритмия)

При "**вагусной**" форме мерцательной аритмии для лечения и профилактики наиболее подходят препараты, обладающие холинолитическим действием (хинидин, новокаинамид и особенно ритмилен)

При "**адренергической**" форме мерцательной аритмии для лечения и профилактики пароксизмов более эффективны **β-адреноблокаторы**, особенно не обладающие внутренней симпатомиметической активностью (пропранолол)

Кордарон, пропafenон, **флекаинид**, **энкаинид** эффективны при обеих формах мерцательной аритмии

При рефрактерных к терапии пароксизмах мерцательной аритмии применяется электроимпульсная терапия с последующим назначением при "**адренергической**" форме кордарона, **β-адреноблокаторов**

При рефрактерной к фармакотерапии "**вагусной**" форме пароксизмальной мерцательной аритмии рекомендуется имплантация пейсмекера (искусственного водителя ритма) и навязывание ритма с частотой 90 в 1 мин

Табл 33 Различия между “вагусной” и “адренергической” формами пароксизмальной мерцательной аритмии

Признаки	“Вагусная” форма	“Адренергическая” форма
Пол	Чаще мужской	Чаще женский
Возраст	40-50 лет	Более молодой
Условия возникновения приступа	Состояние покоя, во время сна после еды, ночью	Обычно днем утром, во время физической или эмоциональной нагрузки
Переход мерцания в трепетание предсердий	Часто	Почти никогда не бывает
Частота сердечного ритма перед возникновением приступа мерцательной аритмии	50-60 ударов в 1 минуту	Наклонность к тахикардии (более 75 ударов в 1 минуту)
Влияние приема р-блокаторов	Увеличивают количество приступов, удлиняют их продолжительность	Эффективно купируют и предупреждают приступы
Полиурия во время приступа	Не характерна	Характерна

При отсутствии эффекта от профилактического лечения и частых, тяжело протекающих пароксизмах мерцательной аритмии используется хирургическое лечение — чаще всего деструкция атриовентрикулярного соединения с одновременной имплантацией кардиостимулятора

У больных с синдромом WPW для профилактики рецидивов мерцательной аритмии используют **хинидин**, кинилентин, дизопирамид, новокаинамид, аймалин, этализин, аллапинин, кордарон

В последние годы, в связи с риском побочных явлений и проаритмического эффекта антиаритмических средств **IC** класса (флекаинид, эйкаирид и др), их назначение с целью профилактики пароксизмов мерцательной аритмии считается опасным (В И Метелица, 1996) Высокоэффективным препаратом для предупреждения частых пароксизмов мерцательной аритмии является **амиодарон** Он оказывает очень слабый отрицательный **инотропный** эффект и может использоваться даже у больных с сердечной недостаточностью

Лечение постоянной формы мерцательной аритмии

Целью лечения больных с постоянной формой мерцательной аритмии является достижение одного из следующих состояний

- восстановление нормального синусового ритма,
- урегулирование частоты ритма желудочков в пределах 70-80 в 1 мин при сохраняющейся мерцательной аритмии

Восстановление нормального синусового ритма

Показания к восстановлению синусового ритма

- существование постоянной формы мерцательной аритмии не более 2 лет при условии отсутствия недостаточности кровообращения выраженной степени и значительного увеличения левого предсердия (размер левого предсердия не должен превышать 4-5 см),
- мерцательная аритмия, сохраняющаяся после излечения тиреотоксикоза,
- мерцательная аритмия, остающаяся после митральной комиссуротомии (устранение мерцательной аритмии показано спустя 6 месяцев после операции)

Противопоказания к восстановлению синусового ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии (А.А. Сыркин, 1991)

- пороки сердца, подлежащие оперативной коррекции,
- малый (менее 6 месяцев) срок с момента проведения хирургической коррекции порока сердца,
- активность ревматического процесса II-III степени,
- гипертоническая болезнь III стадии,
- сопутствующий тиреотоксикоз,
- повторные тромбоэмболии в анамнезе,
- предшествующий появлению данного эпизода постоянной формы мерцательной аритмии синдром слабости синусового узла (выраженные клинические проявления),
- возраст старше 65 лет у больных пороками сердца и старше 75 лет у больных ишемической болезнью сердца,
- недостаточность кровообращения III стадии,
- кардиомегалия, выраженная атриомегалия,
- давность настоящего эпизода мерцательной аритмии более 3 лет,

- частые (1 раз в месяц и чаще) приступы мерцательной аритмии перед ее настоящим эпизодом;
- ожирение III степени;
- небольшой (менее 6 месяцев) срок сохранения ритма после предыдущего устранения мерцательной аритмии.

Нецелесообразно восстанавливать синусовый ритм при брадисистолической форме мерцательной аритмии без нарушения кровообращения (это проявление СССУ; как правило, МА рецидивирует). Если в ближайшее время предстоит операция митральной комиссуротомии или протезирования митрального клапана, лучше отложить восстановление синусового ритма, так как во время операции могут быть удалены тромбы из левого предсердия, что значительно снижает риск развития нормализационных тромбоемболии.

Восстановление синусового ритма может быть произведено медикаментозным методом (**хинидинотерапия**) или с помощью электрической дефибрилляции

Медикаментозное восстановление синусового ритма.

Единственным антиаритмическим препаратом, который способен восстановить синусовый ритм при постоянной форме мерцательной аритмии, является **хинидин**.

Перед плановым восстановлением синусового ритма с помощью **хинидина** проводится следующая подготовка:

1. Устранение этиологических факторов (лечение тиреотоксикоза, активного ревматического процесса, нормализация или снижение артериального давления, хирургическая коррекция порока сердца и др.). Этиологическое лечение в ряде случаев позволяет добиться восстановления синусового ритма и таким образом исчезает необходимость **хинидинотерапии**.
2. Устранение провоцирующих факторов (психоэмоционального напряжения, злоупотребления алкоголем, курения, нарушений электролитного баланса, обострений носоглоточной инфекции)
3. Проведение предварительной **дигитализации** с целью урежения сердечного ритма и лечения недостаточности кровообращения
4. Отмена сердечных **гликозидов** за 2-3 дня до назначения хинидина.
5. **Антикоагулянтная терапия** в течение 3 недель до и в течение 2 недель после восстановления синусового ритма (с целью профилактики **тромбоэмболических осложнений**). Три недели — срок организации свежего тромба. Предполагается, что по истечении этого времени его фрагментация маловероятна, в

то время как новые тромбы за этот срок не формируются благодаря антикоагулянтной терапии.

Вопрос об обязательном проведении в течение 3 недель антикоагулянтной терапии перед медикаментозной дефибрилляцией окончательно не решен. Убедительных доказательств того, что применение антикоагулянтов действительно способно уменьшить вероятность развития нормализационных эмболии, до сих пор нет. Однако, по данным А. В. Недоступа (1991), хотя 3-недельная антикоагулянтная терапия не предотвращает формирования в предсердиях свежего тромба и его фрагментации после восстановления синусового ритма с выбросом частиц в периферический кровоток, она препятствует росту "тромботического хвоста" на эмболе; к тому же гипокоагуляция на фоне происшедшей тромбоземболии позволяет сохранить микроперфузию в периинфарктной зоне.

Существует несколько схем применения хинидина для восстановления синусового ритма при постоянной форме мерцательной аритмии. Важным является прием препарата с интервалами в 2 ч для создания оптимальной терапевтической концентрации в крови.

Схема В. А. Шестакова. Вначале дается пробная доза хинидина 0,2 г. При отсутствии побочных реакций на следующий день начинается лечение хинидином:

- 1 день:** 0,1 г каждые 2 ч 6 раз,
- 2 день:** 0,15 г каждые 2 ч 6 раз,
- 3 день:** 0,2 г каждые 2 ч 6 раз,
- 4 день:** 0,25 г каждые 2 ч 6 раз,
- 5 день:** 0,3 г каждые 2 ч 6 раз,
- 6 день:** 0,3 г каждые 2 ч 4 раза и 0,4 г через 2 ч 2 раза

Восстановление синусового ритма происходит при достижении суточной дозы хинидина 2 г, но может произойти и при достижении меньшей дозы. Если восстановление синусового ритма не произошло после 6 дней лечения по схеме В. А. Шестакова, лечение прекращается.

Схема Б. Е. Вотчала. Накануне дается пробная доза хинидина 0,2 г. При отсутствии побочных явлений лечение производится следующим образом:

- 1 день:** 0,4-0,6 г, а затем по 0,2 г каждые 2 ч до суммарной дозы 1-1,2 г,
- 2 день:** 0,3 г каждые 2 ч до суммарной дозы 1,4-1,6 г,
- 3 день:** по 0,4 г каждые 2 ч до суммарной дозы 1,8-2 г

В настоящее время эта схема применяется наиболее часто

При лечении хинидином следует тщательно контролировать уровень АД, состояние внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости

По мнению М. С. Кушаковского (1992), возможно восстановление синусового ритма при постоянной форме мерцательной аритмии *сочетанным применением хинидина и верапамила* (изоптина) — 0.25 г хинидина 3-4 раза в день и 0.08 г верапамила 3-4 раза в день в течение 7 дней. По данным Beck (1985), эта методика позволяет восстановить синусовый ритм у 48% больных.

Н. А. Сысоева (1993) рекомендует восстанавливать синусовый ритм при постоянной форме мерцательной аритмии *сочетанным применением кордарона и кинилентина*. Кордарон назначается по 600 мг в сутки, начиная с 6-7 дня лечения кордароном добавляется кинилентин (750 мг в сутки). Восстановление ритма сердца происходит на 3-4 сутки.

Восстановление синусового ритма с помощью электрической дефибрилляции

Электрическая дефибрилляция сердца является более предпочтительным и эффективным методом восстановления синусового ритма по сравнению с *хинидинотерапией*.

Электрическая дефибрилляция имеет следующие преимущества А. Л. Сыркин (1991):

- существенно лучшие результаты (90-95% случаев восстановления синусового ритма при электрической дефибрилляции и 50-60% при *хинидинотерапии*);
- меньшая частота осложнений по сравнению с хинидинотерапией. При электрической дефибрилляции могут возникнуть "постконверсионные" аритмии, из которых наиболее опасна фибрилляция желудочков (менее 1% случаев), но она легко устраняется повторным разрядом дефибриллятора. При хинидинотерапии возможны **кардиотоксическое** действие (угнетение сократительной способности миокарда, **аритмогенный** эффект, **внутрисердечные** блокады), диспептические явления, угнетение функции костного мозга, артериальная **гипотензия**, аллергические реакции. Побочные эффекты хинидинотерапии могут иметь место у 30-40% больных;
- время, необходимое для электрической дефибрилляции, составляет около 30 мин (включая подготовку к ней, проведение наркоза), в то время как *хинидинотерапия* длится 2-3 суток (до 6 суток по схеме лечения В. А. Шестакова);
- восстановление синусового ритма при электрической дефибрилляции происходит, как правило, после 1-го разряда дефибриллятора; при хинидинотерапии мерцательная аритмия часто сменяется трепетанием предсердий, что может ухудшить гемодинамику и тягостно воспринимается больным.

Подготовка к плановой электрической дефибрилляции (3. И. Янушкевичус, 1984)

1. Отмена *сердечных гликозидов* и *диуретиков* за 3 дня до дефибрилляции
2. Коррекция нарушений минерального обмена. в первую очередь, *гипокатиемии* (в течение 3 дней назначается внутрь 10% раствор *калия хлорида* по 1-2 столовых ложки 3 раза в день с фруктовым соком или вводится внутривенно *капельно полизукция* < *челс*)
3. Назначение пробной дозы *хинидина* 0,2 г за сутки до дефибрилляции для определения индивидуальной чувствительности к нему, если больной ранее не принимал препарат. За 2 ч до дефибрилляции назначается 0,4 г *хинидина* внутрь. На фоне *хинидина* реже отмечаются предсердные экстрасистолы и ранние рецидивы мерцания предсердий после электрической дефибрилляции. В последние годы с этой же целью предлагается применять *кордарон* по 0,2 г 2-3 раза в день в течение 7 дней
4. Использование антикоагулянтов. Антикоагулянты непрямого действия (*фенилин*, *синкумар*, *варфарин* или др.) применяются в течение 3 недель до дефибрилляции в дозах, обеспечивающих снижение уровня протромбина крови до 50-60%. Лечение антикоагулянтами непрямого действия в течение 3 недель рекомендуется в случае недавней (в течение 1 месяца) тромбоэмболии. Остальным больным назначается *гепарин* под кожу живота в течение 5-7 суток: в первые сутки 10,000 ЕД 4 раза; в течение 2-3-х суток по 7500 ЕД 4 раза; в 5-е сутки по 5000 ЕД 4 раза и в 6-е сутки — по 2500 ЕД 4 раза. После дефибрилляции *гепарин* назначается по 5000 ЕД 4 раза в день подкожно.
5. Подкожное введение 1 мл 1% раствора *промедола* за 1 ч и 0,5 мл 0,1% раствора *атропина* за 30 мин до дефибрилляции;

Электрическая дефибрилляция производится натощак, наркоз вызывается с помощью внутривенного введения *гексенала*, *тиопентала* или *сомбревина*.

Методика проведения электрической дефибрилляции.

При наличии в дефибриляторе кардиосинхронизирующего устройства, желательно им воспользоваться, особенно при относительно плохом состоянии миокарда. Однако кардиосинхронизация не является строго обязательной. Электроды дефибриллятора лучше располагать в *переднезадней* проекции (позиции), если позволяет их конструкция. Мощность импульса первого разряда дефибриллятора должна составлять 5 кВ (280-300 Дж). Это меньше повреждает миокард, чем последовательное нанесение серии разря-

дов с постепенным повышением каждого дальнейшего на 0.5 кВ, как это рекомендовалось ранее. При отсутствии эффекта от 1-го разряда наносят 2-й мощностью до 7 кВ.

Во время **дефибрилляции** возможно развитие фибрилляции желудочков, остановки сердца. В этих случаях проводится повторная дефибрилляция или кардиостимуляция.

В случае раннего рецидива мерцательной аритмии (в течение ближайших минут) необходимо ввести внутривенно 5-10 мл 10% раствора **новокаинамида**, 10 мл панангина и повторить дефибрилляцию.

Осложнения при проведении электрической дефибрилляции и борьба с ними:

- угнетение дыхания (устраняется внутривенным введением 2 мл кордиамина в 20 мл 40% раствора глюкозы);
- восстановление синусового ритма с частой экстрасистолей (при желудочковой экстрасистолии внутривенно вводится лидокаин, или **новокаинамид**, при **суправентрикулярной** — **верапамил**);
- синусовая тахикардия (в первые 20 мин можно ничего не предпринимать, при ее сохранении в дальнейшем внутривенно вводят верапамил);
- пароксизмальная тахикардия (наблюдается редко и купируется так, как это описано выше);
- признаки синдрома слабости синусового узла (при выраженной брадикардии внутривенно вводят атропин, при его неэффективности производится кардиостимуляция);
- быстрый рецидив мерцательной аритмии (спустя 1-2 мин) (при этом вводится внутривенно **новокаинамид**, панангин и повторяется электрическая дефибрилляция);
- фибрилляция желудочков (наносится повторный разряд дефибриллятора);
- отек легких (встречается редко, купируется обычными способами — см. гл. "Лечение острой **левожелудочковой** недостаточности").

Врачебная тактика после восстановления синусового ритма и профилактика рецидивов мерцательной аритмии

В течение 1-х суток после электрической дефибрилляции больному необходимо соблюдать постельный режим. Назначается лечение антиаритмическими средствами для удержания синусового ритма и профилактики рецидивов мерцательной аритмии. Наиболее часто профилактика рецидивов проводится с **помощью** хинидина или кордарона.

Суточная доза **хинидина** обычно составляет 0.6-0.8 г, **кордарона** (после периода насыщения) 0.2-0.4 г. Эффективность **кордарона** выше, чем хинидина, что особенно важно в первые месяцы после восстановления синусового ритма.

Можно проводить профилактику рецидива мерцательной аритмии и другими средствами (они менее эффективны): **новокаином** по 0.5 г 4 раза в день; **этмозином** по 0.1 г 4 раза в день; **верапамилом** по 0.04-0.08 г 3 раза в день; **пульс-нормой** по 1 драже 3 раза в день; **аллапинином** по 0.025 г 3 раза в день; **надололом** по 0.2 г 2 раза в день.

По данным А. В. Недоступа (1991), профилактическую терапию необходимо проводить в течение 1-1.5 лет.

Cohen и Lindsey (1992) считают, что длительный прием противоаритмических средств класса IA и IC после восстановления синусового ритма позволяют сохранить его у 70% больных.

Больному рекомендуется избегать физического и эмоционального перенапряжения, резких движений, переедания, при избыточной массе тела следует ее снизить. Необходимо проводить также лечение основного заболевания.

При рецидивах мерцательной аритмии повторное восстановление синусового ритма возможно и оправдано при следующих условиях (А. Л. Сыркин, 1991):

- если рецидив мерцательной аритмии произошел после достаточно длительного периода сохранения синусового ритма (исключение составляют больные с рецидивом мерцательной аритмии на протяжении 5 лет и более — у них повторное восстановление ритма не дает стойкого результата);
- если рецидив произошел сравнительно быстро (в срок до 6 месяцев после устранения мерцательной аритмии), но был обусловлен отменой **противорецидивной** терапии или особыми обстоятельствами, повторение которых маловероятно.

После повторного восстановления синусового ритма для профилактики рецидива мерцательной аритмии лучше назначать **кордарон**.

При часто рецидивирующих формах (нестойкий эффект от импульсной терапии), развитии сердечной недостаточности показано хирургическое лечение (деструкция **атриовентрикулярного** соединения с последующей имплантацией искусственного водителя ритма).

Лечение больных с постоянной формой мерцательной аритмии, которым противопоказано восстановление синусового ритма

Если у больного с постоянной формой мерцательной аритмии имеются противопоказания к восстановлению синусового ритма, проводится лечение, направленное на урегулирование ЧСС.

Контроль частоты сокращений желудочков при тахисистолической форме мерцательной аритмии

Целями этого лечебного мероприятия являются поддержание частоты **сокращений** желудочков в пределах 60-80 в 1 мин в условиях покоя и отсутствие выраженного **сердцебиения** при физической и эмоциональной нагрузке. Для этого используют сердечные **гликозиды (дигоксин, целанид)**. В. Л. Дошицин и В. Н. Теплов (1993) рекомендуют применять методику медленного насыщения малыми дозами **дигоксина** по 0.25 мг 2-3 раза в день с последующим переводом на поддерживающую терапию малыми дозами по 0.125-0.375 мг/сут 5 дней в неделю. В большинстве случаев приходится **сочетать дигоксин с верапамилом**, так как применение одного **дигоксина** не всегда эффективно контролирует ЧСС при физической нагрузке, а увеличение дозы дигоксина может **вызвать** значительную **брадикардию**. При этом следует учесть, что **верапамил** понижает клиренс дигоксина, поэтому дозу дигоксина через 1-2 недели сочетанного лечения следует уменьшить. Вместо **верапамила** можно использовать антагонист кальция **дилтиазем**, который не влияет на уровень дигоксина в крови и не оказывает неблагоприятного влияния на сократительную функцию миокарда. Суточная доза **верапамила** может составить 0.04-0.08 г 3 раза в день, **дилтиазема** 0.06 г 3 раза в день.

Можно воспользоваться, сочетанием дигоксина с **анаприлином (обзиданом)** в дозе 0.04-0.16 г в сутки.

В случае недостаточного урежения частоты желудочковых сокращений, несмотря на использование оптимальных доз дигоксина, **β-адреноблокаторов**, **верапамила**, **дилтиазема**, следует применить **кордарон**.

Наиболее **тяжелые**, устойчивые к лекарственной терапии **тахисистолические** формы мерцательной аритмии лечатся **хирургическими методами** (деструкция **атриовентрикулярного** соединения с имплантацией кардиостимулятора).

Контроль частоты сокращений желудочков при брадисистолической форме мерцательной аритмии

Больным с брадисистолической формой мерцательной аритмии не показаны **β-адреноблокаторы**, **амиодарон**, **верапамил**. Сердечные гликозиды можно использовать при наличии недостаточности кровообращения, однако рекомендуются препараты, обладающие слабым отрицательным **хронотропным** эффектом — **коргликон**, **строфантин**, препарат из морского лука **клифт**. Для учащения ритма желудочков можно одновременно использовать **холинолитические** средства (**беллоид**, **атропин**, **платифиллин**).

При стойкой **брадисистолии**, не поддающейся лечению вышеуказанными средствами и сопровождающейся **синкопальными** состояниями, **гемодинамическими** нарушениями, производится **имплантация искусственного водителя ритма**.

Для профилактики **тромбоэмболических** осложнений больным с постоянной формой мерцательной аритмии целесообразно длительное назначение **антиагрегантов**.

2.5.2. Лечение трепетания предсердий

Трепетание предсердий — учащение сокращения предсердий до 250-400 в 1 мин при сохранении правильного регулярного предсердного ритма. Многие специалисты считают трепетание предсердий разновидностью мерцания предсердий. Трепетание предсердий может быть **пароксизмальным** (в виде приступов различной продолжительности) и постоянным (длительность существования более 2 недель).

Купирование пароксизмальной формы трепетания предсердий

Лучшим методом лечения пароксизма трепетания предсердий является электрическая дефибрилляция. Многие кардиологи рекомендуют использовать этот метод сразу же после установления диагноза трепетания предсердий. Электрическая дефибрилляция особенно показана, если трепетание предсердий развилось у больного инфарктом миокарда, а также если оно сопровождается **синкопальным** состоянием, развитием острой левожелудочковой недостаточности, коллапса. Как **правило**, для купирования приступа трепетания предсердий достаточно разряда 50 Дж.

Электрическая дефибрилляция производится после предварительного внутривенного наркоза с помощью **гексенала**, сомбревина, тиопентала натрия. Можно также купировать трепетание предсердий **чреспищеводной** кардиостимуляцией.

При невозможности произвести электрическую дефибрилляцию купирование приступа трепетания предсердий производится так же, как купирование пароксизма мерцательной аритмии (см. выше), после снижения частоты сокращения желудочков.

Однако при медикаментозном купировании приступа трепетания предсердий необходимо учитывать следующее:

- при пароксизмах трепетания предсердий в отличие от фибрилляции предсердий сравнительно редко удается восстановить синусовый ритм с помощью однократного введения антиаритмических препаратов;
- после струйного введения сердечных **гликозидов** нельзя прибегать к электрической дефибрилляции сердца. При ухудшении состояния больного и продолжающемся приступе трепетания предсердий на фоне приема сердечных гликозидов необходимо производить стимуляцию предсердий из правого предсердия или пищевода. Если это невозможно, повторно вводят 10 мл 10% раствора **новокаинамида** внутривенно медленно с 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. После этого допустимо проведение электрической **дефибрилляции**.

ции и введение других антиаритмических препаратов IA и IC классов.

Купирование приступа трепетания предсердий у больных с синдромом WPW производится так же, как купирование пароксизма мерцательной аритмии у этих больных (см. выше).

Лечение постоянной и рецидивирующей форм трепетания предсердий

При удовлетворительной переносимости пароксизма трепетания предсердий рекомендуется проводить лечение сердечными гликозидами (дигоксином) по методике быстрого насыщения (см. раздел "Купирование пароксизма мерцательной аритмии"), что позволяет перевести трепетание в мерцание предсердий, после чего отменяют дигоксин и синусовый ритм восстанавливается.

При затянувшейся неправильной форме трепетания предсердий к лечению сердечными гликозидами нужно добавить антиаритмический препарат классов IA или IC. Обычно после этого удается восстановить синусовый ритм. Если развилась мерцательная аритмия и синусовый ритм не восстановился, производят регулирование частоты сокращения желудочков (см. раздел "Лечение мерцательной аритмии").

Профилактика рецидивов после купирования трепетания предсердий производится так же, как при мерцательной аритмии. Большое значение имеет лечение основного заболевания.

2.6. Лечение трепетания и фибрилляции желудочков

Неотложная терапия трепетания и фибрилляции желудочков изложена в разделе "Внезапная коронарная смерть".

3. Лечение нарушений функции проводимости

Нарушения функции проводимости — замедление или полное прекращение проведения электрического возбуждения (импульса) по проводящим путям.

Тактика и методы лечения нарушений функции проводимости (блокад сердца) определяются основным заболеванием, уровнем и степенью нарушения проводимости, выраженностью клинических проявлений.

Если блокада сердца не сопровождается выраженными клиническими проявлениями, специального лечения не требуется. Проводимость может восстановиться при успешном лечении основного заболевания (миокардита, обострения ревматизма, инфаркта миокарда, нарушений электролитного баланса), отмене хинидина, β -блокаторов и других антиаритмических средств, вызывающих нарушение атриовентрикулярной проводимости.

3.1. Лечение синоаурикулярной блокады

Синоаурикулярная блокада — нарушение проведения электрического импульса от синусового узла к предсердиям.

Обычно синоаурикулярная блокада невысоких степеней не требует специального лечения, синоаурикулярная проводимость может восстановиться после лечения основного заболевания.

Неотложные лечебные мероприятия производятся у больных синоаурикулярной (синоатриальной) блокадой II-III ст. в тех случаях, когда она сопровождается выраженной брадикардией, нарушениями гемодинамики, повторной потерей сознания, синдромом Морганьи-Адамс-Стокса. В этих случаях наиболее эффективным мероприятием является электрическая кардиостимуляция.

Больным с приступами асистолии с клиникой синдрома Морганьи-Адамс-Стокса, остро развившегося в результате синоаурикулярной блокады, показано применение временной **эндокардиальной** электрокардиостимуляции, когда электрод под ЭКГ-контролем вводится в правое предсердие или в правый желудочек через подключичную, внутреннюю яремную или плечевую вену. В крайнем случае, электрод может быть введен в правый желудочек трансторакально путем пункции в IV-м межреберье у левого края грудины. Могут быть использованы также чреспищеводная электрокардиостимуляция и более доступная наружная чрескожная электрокардиостимуляция, однако эффективность последней значительно ниже.

При часто повторяющемся синдроме Морганьи-Адамс-Стокса необходима имплантация постоянного кардиостимулятора. Обычно кардиостимуляция проводится в режиме “деманд” (по требованию), т.е. кардиостимулятор работает тогда, когда спонтанная ЧСС падает ниже заданного уровня; при более высокой частоте сердечного ритма кардиостимулятор отключается. Это позволяет избежать парасистолии, что особенно важно при нахождении электрода в желудочке.

При невозможности проведения электрокардиостимуляции назначаются лекарственные средства, облегчающие проведение импульса из синусового узла к предсердиям (холинолитики, а также стимуляторы **β -адренорецепторов**), учащающие ритм сердца.

- *атропин* — 0,5-1 мл 0,1% раствора подкожно 2-3 раза в день или по 10 капель 3 раза в день внутрь, в неотложной ситуации атропин вводится внутривенно;
- *настойка экстракта белладонны* — по 20 капель 3 раза в день, *беллоид* — по 1-2 драже 3 раза в день (эти препараты применяются в нетяжелых случаях);
- *эфедрин* — по 0,025 г 2-3 раза в день внутрь или по 1 мл 5% раствора подкожно 2-3 раза в день;
- *изадрин* — по 1 таблетке (0,005 г) под язык 3 раза в день;

- **алупент** — 0,5-1 мл 0,05% раствора **внутримышечно** (а в тяжелых случаях **внутривенно**) 2-3 раза в день, можно применять **внутрь** в таблетках по 0,02 г 3 раза в день.

Следует помнить, что применение стимуляторов **β -адренорецепторов** у некоторых больных может привести к возникновению эктопических аритмий (в этом случае следует уменьшить дозу или отменить препарат).

3.2. Лечение **внутрипредсердной** блокады

Внутрипредсердная блокада — нарушение проведения электрического импульса по проводящей системе предсердий.

Внутрипредсердная блокада не требует какого-либо специального лечения. Проводится лечение основного заболевания.

3.3. Лечение **атриовентрикулярных** блокад

Атриовентрикулярная блокада — нарушение проведения электрического импульса (возбуждения) от предсердий к желудочкам.

3.3.1. Лечение **атриовентрикулярной блокады I степени**

При атриовентрикулярной блокаде I степени, как правило, проводится лишь лечение основного заболевания. Исключение составляет сочетание атриовентрикулярной блокады I степени с блокадой ножки пучка Гиса, развившееся у больных инфарктом миокарда. Обычно это **трифасцикулярная** блокада, которая может трансформироваться в полную **атриовентрикулярную** блокаду. В такой ситуации показана профилактическая **эндокардиальная** электрокардиостимуляция.

3.3.2. Лечение **атриовентрикулярной блокады II степени**

При атриовентрикулярной блокаде II степени типа I по Мобитцу с редкими выпадениями желудочковых сокращений (периодами **Самойлова-Венкебаха**) специального лечения не требуется.

Необходимо постоянное наблюдение, потому что эта блокада может трансформироваться в полную атриовентрикулярную блокаду. При блокаде II степени типов II и особенно III по Мобитцу при редком ритме проводится такое же лечение, как при полной атриовентрикулярной блокаде.

3.3.3. Лечение **атриовентрикулярной блокады III степени**

При остро развившейся атриовентрикулярной блокаде III степени (полной атриовентрикулярной блокаде) больного следует поместить в кардиологический стационар, где следует решить во-

прос о виде лечения и о применении временной электрокардиостимуляции (ЭКС).

При частоте сокращений желудочков более 40 в 1 мин, при отсутствии угрожающих симптомов, хорошем самочувствии больного специфического лечения не проводят.

Показания к временной электрокардиостимуляции:

1. Приступы **Морганьи-Адамс-Стокса**.
2. Редкий ритм желудочков (менее 40 в 1 мин).
3. Развивающаяся недостаточность кровообращения.
4. Полная **атриовентрикулярная** блокада у больного инфарктом миокарда передней стенки.
5. Необходимость введения лекарственных препаратов, замедляющих **атриовентрикулярную** проводимость.
6. Неисправность кардиостимулятора, имплантированного для постоянной кардиостимуляции.

При временной ЭКС **внутрисердечный** электрод вводится в правый желудочек **интравенозно** через левую подключичную вену под ЭКГ- или рентгенологическим контролем. При этом используются портативные аппараты (**СТИКАР-02**, **ЭКС-15-4**, **ЭКСН-04М**) или стационарные (**ЭКСС-02**), которые стимулируют работу сердца с заданной частотой.

При невозможности проведения ЭКС назначаются лекарственные средства, учащающие ритм желудочков:

- *Атропина сульфат* — вводится внутривенно по 1 мл 0.1% раствора 2-3 раза в день. Следует учесть, что при далеко зашедшей блокаде II ст. (2:1 или 3:1), **атропин**, значительно увеличивая число **предсердных** сокращений, может привести даже к **урежению** ритма желудочков.
- ***Изопrenalин*** (новодрин, изупрел, **изадрин**, **алюдрин**) — выпускается в ампулах по 1 мл 0.5% раствора. Обычно 5 мг (1 мл 0.5% раствора) **изопrenalина** растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно с начальной скоростью от 15 до 30 капель в 1 мин, затем ее повышают каждые 5-10 мин, пока частота желудочковых сокращений не достигнет 45-50 в 1 мин.
- ***Алупент*** (орципrenalина сульфат) — вводится внутривенно **струйно** 0.5-1 мл 0.05% раствора в 20 мл 5% глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида в течение 3 мин. Можно вводить **алупент** внутривенно капельно (1-2 мл 0.05% раствора **алупента** растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы) со скоростью 10-20 капель в 1 мин. При невозможности ввести алупент внутривенно, его вводят внутримышечно или подкожно по 1-2 мл. Изадрин и алупент более эффективны при

атриовентрикулярной блокаде, вызванной передозировкой β -адреноблокаторов или верапамила. Они не рекомендуются при атриовентрикулярной блокаде вследствие дигиталисной интоксикации.

- *Эфедрина гидрохлорид* — вводится по 1 мл 5% раствора подкожно или внутримышечно 3 раза в день. Следует помнить, что симпатомиметики увеличивают потребность миокарда в кислороде, а также могут вызвать или сделать более частой экстрасистолию.
- При остро развившейся блокаде вследствие миокардита, инфаркта миокарда целесообразно назначить лечение *преднизолоном* в дозе 60–120 мг внутривенно с последующим переходом на прием внутрь в суточной дозе 60 мг с постепенным дальнейшим ее снижением. *Преднизолон* оказывает выраженное противовоспалительное действие и может купировать остро возникшую атриовентрикулярную блокаду.

Применение мочегонных средств, оказывающих гипокалиемическое действие (*гипотиазид, фуросемид*) и улучшающих атриовентрикулярную проводимость, в настоящее время в лечении атриовентрикулярных блокад считается неэффективным.

При хронической атриовентрикулярной блокаде III степени проводится медикаментозное лечение или постоянная ЭКС.

Показания к постоянной электрокардиостимуляции:

1. Редкий желудочковый ритм (менее 40 в 1 мин), не поддающийся медикаментозной стимуляции.
2. Приступы *Морганьи-Адамс-Стокса* или упорное головокружение.
3. Развитие хронической недостаточности кровообращения.
4. Развитие артериальной гипертензии (преимущественно систолической).

Импульсный ток от электрокардиостимулятора проводится путем непосредственного контакта сердца с одним или двумя стимулирующими электродами. При монополярной ЭКС к сердцу фиксируется один электрод (катод), а индифферентный электрод (анод) и металлический корпус кардиостимулятора помещается в мягких тканях грудной или брюшной стенки. При биполярной стимуляции оба электрода контактируют непосредственно со стенкой сердца. ЭКС имплантируется под грудными мышцами, в ретромаммарном пространстве или в передней стенке живота. Различают 2 метода постоянной кардиостимуляции: *эндокардиальный* и *миокардиальный*.

Эндокардиальный способ постоянной ЭКС является приоритетным. Эндокардиальный электрод под местной анестезией вво-

дится в периферическую вену под рентгеновским контролем и устанавливается в правом предсердии или в области верхушки правого желудочка; однако в этом случае, особенно в 1-й месяц после операции, иногда наблюдается смещение стимулирующего электрода, вследствие чего кардиостимуляция нарушается. При **миокардиальном** способе постоянной электрокардиостимуляции фиксация стимулирующего электрода более надежная, однако этот способ более травматичен и применяется преимущественно у больных молодого возраста.

Кардиостимуляторы делятся на асинхронные, осуществляющие стимуляцию желудочков в фиксированном ритме, и запрещающие (типа "**деманд**"), автоматически отключающиеся после нормализации частоты желудочкового ритма.

При имплантации асинхронных кардиостимуляторов число желудочковых сокращений не совпадает с числом сокращений предсердий. Следует отметить, что асинхронизм в работе предсердий и желудочков может привести к уменьшению сердечного выброса и развитию синдрома кардиостимулятора (появление головокружения, утомляемости, общей слабости). У больных с асинхронным электрокардиостимулятором существует опасность интерференции двух ритмов: на искусственный ритм, навязанный электрокардиостимулятором, наслаивается собственный ритм, если восстановится нарушенная **атриовентрикулярная** проводимость. Конкуренция двух ритмов может привести в редких случаях к развитию фибрилляции желудочков. Этот кардиостимулятор применяется только при стойкой блокаде.

При имплантации электрокардиостимулятора "запрещающего" типа ("**деманд**") интерференция ритмов исключается. В случае отсутствия естественного желудочкового сокращения аппарат генерирует **импульс**, вызывающий сокращение желудочков; если восстановится естественный ритм желудочков (например, при **интермиттирующей атриовентрикулярной** блокаде), электрокардиостимулятор данного типа (ЭКС-222, ЭКС-500, РЭКС-2203) отключается.

Более совершенной является **электрокардиостимуляция**, при которой используется 2-камерная электростимуляция, сочетающая в себе два последовательно синхронизированных стимулятора. Один стимулирует предсердия, другой — **желудочки**, время их разделено паузой, равной атриовентрикулярной проводимости в норме (**ЭКС-444**). Благодаря **2-камерной** электрокардиостимуляции можно избежать развития синдрома кардиостимулятора.

В последние годы разработаны **мультипрограммируемые** электрокардиостимуляторы, позволяющие снаружи (неинвазивно) **изменять** параметры кардиостимуляции: частоту, **длительность**, амплитуду электрических импульсов, **рефрактерность** и т.д. (ЭКС-500, РЭКС-2203).

Прогноз у больных с имплантированным кардиостимулятором благоприятный, но в 10% случаев наблюдается осложнения:

- преждевременное истощение источника питания;
- коррозия **эндокардиального** электрода;
- перелом или дислокация электрода;
- нагноение ложа кардиостимулятора;
- пролежень;
- желудочковая **экстрасистолия**;
- парасистолия;
- "синдром кардиостимулятора".

"Синдром кардиостимулятора", связанный с асинхронной работой желудочков и предсердий, характеризуется общей **слабостью**, быстрой утомляемостью при выполнении относительно небольших нагрузок, появлением обмороков, артериальной гипотензией. Введение **Р-синхронизирующего** электрода устраняет эти симптомы.

У некоторых больных в ответ на имплантацию кардиостимулятора отмечается патологическая дезадаптация (невроз, патологическое развитие личности). **Такие** больные нуждаются в психотерапевтических мероприятиях, направленных на формирование положительной установки на физическую активность, работу.

Больные с имплантированным кардиостимулятором должны наблюдаться кардиологом, а также 1-2 раза в год кардиохирургом. Необходим регулярный ЭКГ-контроль. Уменьшение или увеличение частоты стимулов на 5-7 (по сравнению с указанной в паспорте) является настораживающим признаком. В этом случае необходимо больного направить в **кардиохирургический** центр, где будет проверена исправность кардиостимулятора. Простейшую проверку эффективности стимулятора можно произвести с помощью портативного радиоприемника, который на "пустом" участке средневолнового диапазона при приближении к имплантированному электрокардиостимулятору дает щелчки в его ритме. При сопоставлении числа щелчков с частотой пульса можно ориентировочно судить как о нормальной работе кардиостимулятора, так и о нарушениях в его системе.

Трудоспособность больных с имплантированным кардиостимулятором

Время пребывания больного в стационаре в связи с имплантацией кардиостимулятора в среднем составляет 7-15 суток. Требуется около 1,5 месяца для надежной инкапсуляции **внутрисердечной** головки стимулирующего электрода, вживления кардиостимулятора и 2 месяца для психологической адаптации к нему. Следовательно, больные могут возобновлять работу не ранее чем через

5-8 недель. При определении трудоспособности больных необходимо учитывать характер основного заболевания и степень зависимости жизни больного от кардиостимулятора. У 72% больных зависимость от кардиостимулятора не развивается, у 15% развивается абсолютная и у 13% — частичная зависимость. Оценка зависимости производится в **кардиохирургическом** центре и указывается в медицинском паспорте или справке.

Больным абсолютно противопоказаны *виды работ*, которые могут вызвать нарушения в работе кардиостимулятора:

- работа, связанная с пребыванием в условиях сильных статических зарядов, магнитных полей, **СВЧ-полей**;
- работа с электролитами;
- работа, связанная с воздействием тепловых и световых излучений от печей, радиаторов;
- обслуживание действующих мощных электротехнических установок;
- работа в условиях вибрации;
- значительные физические нагрузки;
- водительская работа (при абсолютной зависимости от кардиостимулятора) в связи с потенциальной опасностью больных для окружающих в случае внезапного прекращения или нарушения режима работы кардиостимулятора.

Нетрудоспособными признаются больные с имплантированным кардиостимулятором, у которых электрокардиостимуляция оказалась неэффективной (интерференция ритмов кардиостимулятора и собственного, которую не удается устранить) или сохраняется нарушение проводимости, а также если имеются тяжелые степени нарушения кровообращения или зависимость от электрокардиостимулятора. Указанным категориям больных обычно определяется II группа инвалидности.

3.4. Лечение синдрома Морганьи-Адамс-Стокса

Синдром Морганьи-Адамс-Стокса — периоды асистолии желудочков, приводящие к гипоксии головного мозга и потере сознания. Наиболее частыми причинами синдрома являются полная **атриовентрикулярная** блокада (особенно момент перехода неполной **атриовентрикулярной** блокады II ст. в полную); синдром слабости синусового узла; желудочковая тахикардия; трепетание и фибрилляция желудочков.

Неотложные мероприятия при синдроме Морганьи-Адамс-Стокса проводятся в том же объеме, что при асистолии желудочков:

1. Удар кулаком в область грудины.

2. Наружный массаж сердца.
3. Искусственная вентиляция легких.
4. Электрическая дефибрилляция (она купирует фибрилляцию желудочков, но может "запустить" сердце и при асистолии). Одновременно с началом и на фоне продолжающихся реанимационных мероприятий налаживается ЭКГ-исследование.
5. Экстренная электрокардиостимуляция при диагностике асистолии желудочков. Наиболее эффективна **эндокардиальная** кардиостимуляция, однако для ее проведения требуется много времени и высокая квалификация персонала. Поэтому большей частью производят электрокардиостимуляцию с помощью пункционного **внутрисердечного** электрода (катода), который вводится чрескожно в мышцу сердца (в 4-5-м межреберье слева от грудины). Вторым электродом является игла для инъекций, вводимая подкожно в верхней части грудины (анод). В связи с высоким напряжением тока и болезненной реакцией больного кардиостимуляцию прекращают, когда больной приходит в сознание. Можно производить наружную трансторакальную кардиостимуляцию. При этом один электрод накладывается на **прекордиальную** область, а второй — на спину между левой лопаткой и позвоночником. Эффективность наружной кардиостимуляции невелика.
6. **Внутрисердечное** введение 0.5-1 мл 0.1% раствора адреналина в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Это мероприятие выполняется при невозможности произвести кардиостимуляцию или при задержке ее проведения.

При выполнении всех указанных мероприятий массаж сердца и искусственная вентиляция легких (в частности "дыхание изо рта в рот") не должны прерываться дольше, чем на 10 с.

3.5. Лечение внутрижелудочковой блокады

При нарушениях внутрижелудочковой проводимости (блоках ножек пучка Гиса) лечение заключается прежде всего в лечении основного заболевания. Необходимо диспансерное наблюдение за больными, чтобы решить вопрос о **прогрессировании** нарушений внутрижелудочковой проводимости, а также своевременно выявить развитие **атриовентрикулярной** блокады. Возникновение **дистальной** атриовентрикулярной блокады II ст. является показанием к имплантации кардиостимулятора даже при отсутствии субъективных ее проявлений.

Важным мероприятием является своевременное лечение недостаточности кровообращения, так как это способствует улучшению внутрижелудочковой проводимости. Сердечные гликозиды не противопоказаны больным с внутрижелудочковыми блокадами.

В случае необходимости применения антиаритмических средств следует учесть следующее:

- β -адреноблокаторы и верапамил не оказывают значительного влияния на проводимость в системе Гиса-Пуркинье;
- антиаритмические препараты I класса могут угнетать внутрижелудочковую проводимость и способствовать переходу блокады ножек пучка Гиса в дистальную атриовентрикулярную блокаду; препараты подкласса IC не только усиливают нарушения внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости, но и провоцируют "злокачественные" желудочковые тахикардии (М. С. Кушаковский, 1992). Их применение допустимо при проведении мониторингового электрокардиографического контроля.

Лечение болезней системы крови

Лечение анемий

Анемия — **клинико-гематологический** синдром, обусловленный снижением количества гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови (т.е. в 1 **мкл** или 1 **мм³**), что приводит к развитию кислородного голодания тканей.

Лечение железодефицитной анемии

Железодефицитная анемия — анемия, обусловленная дефицитом железа в сыворотке крови и костном мозге, что сопровождается нарушением образования гемоглобина и эритроцитов, развитием трофических нарушений в органах и тканях.

Лечебная программа включает:

1. Устранение этиологических факторов.
2. Лечебное питание.
3. Лечение железосодержащими препаратами.
 - 3.1. Устранение дефицита железа и анемии.
 - 3.2. Восполнение запасов железа (терапию насыщения).
 - 3.3. Противорецидивную терапию.
4. Профилактику железодефицитной анемии.
 - 4.1. Первичную.
 - 4.2. Вторичную.

1. Устранение этиологических факторов

Успешная ликвидация дефицита железа и, следовательно, лечение железодефицитной анемии возможно только после устранения причины, ведущей к постоянному дефициту железа.

Основными *причинами* железодефицитной анемии являются:

- заболевания желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся хроническими **кровопотерями** (язва желудка и **12-перстной** кишки; рак желудка и кишечника; рак пищевода; эрозивный эзофагит и гастрит; **диафрагмальная** грыжа; **дивертикулез** и полипоз кишечника; неспецифический язвенный колит; болезнь Крона; абдоминальная форма геморрагического **васку-**

лита; геморрой, трещина прямой кишки; ангиомы и **телеангиэктазии** желудочно-кишечного тракта);

- заболевания желудочно-кишечного **тракта**, протекающие с нарушением всасывания железа (резекция значительной части тонкого кишечника; хронический энтерит, **амилоидоз** кишечника и другие заболевания, приводящие к развитию синдрома **мальабсорбции**; хронический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы);
- заболевания печени и портального тракта (синдром **Бадда-Киари** с кровотечениями из расширенных вен пищевода; цирроз печени и внепеченочная портальная **гипертензия**, осложненные кровотечениями из вен пищевода, желудка, геморроидальных узлов);
- заболевания почек, осложненные микро- и макрогематурией (**IgA-нефропатия** или болезнь Бурже; алкогольная нефропатия; почечная форма геморрагического **васкулита**; **гематурические** варианты хронического нефрита и пиелонефрита; полипы и рак мочевого пузыря; **гипернефроидный** рак; мочекаменная болезнь; туберкулез почек);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь с носовыми кровотечениями; расслаивающая аневризма аорты);
- заболевания органов дыхания (легочный **гемосидероз**, болезни легких и бронхов, протекающие с кровотечениями — рак легкого, туберкулез, **бронхоэктазы**);
- заболевания системы крови (**гемобластозы** и **гипопластические** анемии, осложненные кровотечениями; болезнь Маркиафавы-Микели с **гемосидеринурией** и **гемоглобинурией**);
- геморрагические диатезы (**тромбоцитопении**, гемофилия, болезнь Рандю-Ослера, коагулопатии, геморрагическая фаза **ДВС-синдрома**, геморрагический **васкулит**);
- гипотиреоз;
- заболевания, сопровождающиеся интоксикацией (болезни почек с хронической почечной недостаточностью; болезни печени с хронической печеночной недостаточностью и др.);
- меноррагии и **метроррагии** при дисфункциях яичников, фибромиомах, раке тела и шейки матки, **эндометриозе**, родах, аборте, при обильных и длительных менструациях;
- беременность и период лактации;
- недостаточное употребление железа с пищей;
- рак любой локализации;
- глистные инвазии;

- **чрезмерное донорство.**

Наряду с вышеназванными причинами существует ряд заболеваний, вызывающих анемию вследствие *перераспределения железа*. Ведущим патогенетическим механизмом анемии при этом является накопление железа в депо в виде **ферритина** и **гемосидерина**, а также в клетках **макрофагальной** системы и очагах воспаления, что приводит к его дефициту в **эритроидных** клетках костного мозга. Общее количество железа в организме при этом не снижено.

Основные заболевания, приводящие к развитию железодофицитной анемии вследствие перераспределения железа:

1. острые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые);
2. сепсис;
3. туберкулез различной локализации;
4. **саркоидоз** различной локализации;
5. хронический остеомиелит;
6. хронические микозы;
7. хронический пиелонефрит и инфекции **мочевыводящих** путей;
8. острый пиелонефрит (**апостематозный** нефрит, карбункул почки);
9. **нагноительные** заболевания бронхов, легких, плевры (**бронхоэктазы**, абсцесс, эмпиема плевры);
10. воспалительные заболевания брюшной полости (перитонит, **поддиафрагмальный** абсцесс, печеночный абсцесс);
11. инфекционный эндокардит;
12. ревматоидный артрит;
13. **серонегативные** артриты;
14. злокачественные опухоли с наличием метастазов или без них (при отсутствии **кровопотери** и гемолиза);

2. Лечебное питание

При железодофицитной анемии больному показана диета, богатая **железом**. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи в желудочно-кишечном тракте, — 2 г в сутки. Железо из продуктов животного происхождения всасывается в кишечнике в значительно больших количествах, чем из растительных продуктов. Лучше всего всасывается двухвалентное железо, входящее в состав **гема**. Железо мяса всасывается лучше, а железо печени — хуже, поскольку железо в печени содержится преимуще-

ственно в виде ферритина, **гемосидерина**, а также в виде **гема**. В малом количестве железо всасывается из яиц, фруктов.

Лучше всего всасывается железо из телятины (**22%**), из рыбы (11%); из яиц, фасоли, фруктов всасывается 3% железа, из риса, шпината, кукурузы - 1%.

Л. И. Идельсон (1985) указывает, что с точки зрения современных представлений о всасывании пищевого железа нельзя считать оправданным назначение большого количества яблок, перловой и гречневой круп, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо.

Диета больного железodefицитной анемией должна включать 130 г белков, 90 г жира, 350 г углеводов, 40 мг железа, 5 мг меди, 7 мг марганца, 30 мг цинка, 5 мкг кобальта, 2 г метионина, 4 г холина, витамины групп В и С.

Больному рекомендуются следующие продукты, содержащие железо: говяжье мясо, рыба, печень, почки, легкие, яйца, крупа овсяная, гречневая, бобы, белые грибы, какао, шоколад, зелень, овощи, горох, фасоль, яблоки, пшеница, персики, изюм, чернослив, сельдь, гематоген.

Для нормального кроветворения необходимо получать с пищей, кроме железа, также другие микроэлементы.

Медь входит в состав окислительных ферментов **цитохромоксидазы** и **дифенолоксидазы**, стимулирует кроветворение (синтез гемоглобина, превращение **ретикулоцитов** в эритроциты). Суточная потребность взрослого человека в меди составляет около 2-3 мг. К **продуктам**, богатым медью, относятся зерновые (пшеница, рожь, овес, ячмень), крупы (гречневая, овсяная, перловая), бобовые (горох, фасоль), грибы, земляника, **клубника**, клюква, черная смородина, арбуз, хрен, почки, печень, говядина. Обеднение организма медью ведет к анемии.

Марганец благотворно влияет на **эритропоэз** и образование гемоглобина, стимулирует окислительные процессы в организме. Суточная потребность организма в марганце составляет 5-7 мг.

Марганцем богаты продукты растительного происхождения (из пшеницы, ржи, овса, ячменя), крупы (овсяная, перловая, пшеничная, рисовая), бобовые (фасоль, горох), петрушка, шавель, укроп, свекла, тыква, шпинат, клюква, малина, черная смородина.

Цинк стимулирует образование гемоглобина и эритроцитов. Суточная потребность человека в цинке составляет 10-15 мг. Цинком богаты дрожжи, печень, почки, легкие, говядина, сыр голландский, бобовые, зерна злаков, грибы, яйца куриные, куриное мясо.

Кобальт входит в состав **цианокобаламина** (витамина **В₁₂**), потенцирует всасывание железа в кишечнике и его использование в процессе синтеза гемоглобина и эритроцитов. Суточная потребность человека в кобальте составляет 0.05-0.2 мг. Кобальтом богаты печень, почки, молоко, рыба, бобовые, зерновые злаки и кру-

пы, крыжовник, черная смородина, малина, петрушка, свекла, груши, вишня, арахис, миндаль, абрикосы.

Целесообразен прием *кумыса* в суточной дозе 0.75-1 л, при хорошей переносимости — до 1.5 л. В первые два дня больному на **каждый** прием дают не более 100 мл кумыса, с 3-го дня больной принимает по 250 мл 3-4 раза в день. Лучше принимать кумыс за 1 ч до и через 1 ч после завтрака, за 2 ч до и через 1 ч после обеда и ужина.

При отсутствии противопоказаний (сахарный диабет, ожирение, аллергия, диарея) больному следует рекомендовать *мед*. В меде имеется до 40% фруктозы, которая способствует повышению всасывания железа в кишечнике. Кроме того, мед содержит микроэлементы в форме, наиболее удобной для всасывания. Более предпочтительны сорта темного меда, так как они содержат железа в 4 раза, меди в 2 раза, марганца в 14 раз больше, чем светлые сорта. Суточная доза меда составляет 100 г (в 3-4 приема). При пониженной секреторной функции желудка мед употребляется непосредственно перед едой, а при высокой кислотности — за 1.5-2 ч до еды.

При железодефицитной анемии может быть рекомендован также *фитосбор*, включающий листья крапивы, череды, земляники, черной смородины. Высушенные листья указанных растений смешивают в равных частях. Одну столовую ложку сбора заливают 1 стаканом кипятка, настаивают в течение 2 ч, процеживают и принимают до еды по $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день ежедневно в течение 6 недель. Одновременно рекомендуется принимать отвар или настой плодов шиповника по 1 стакану в течение дня. Настой шиповника содержит железо и витамин С.

3. Лечение железосодержащими препаратами

3.1. Устранение дефицита железа

Без применения препаратов железа устранить анемию и дефицит железа невозможно. Поступление железа с пищей способно восполнить лишь суточную нормальную его потерю. Применение препаратов железа является патогенетическим методом лечения достоверно установленной железодефицитной анемии. В настоящее время применяются препараты, содержащие двухвалентное железо (Fe^{++}), так как оно значительно лучше всасывается в кишечнике (табл. 34).

Препараты железа обычно применяются внутрь. Для обеспечения нарастающего повышения уровня гемоглобина необходимо принимать ежедневно такое количество железосодержащих препаратов, чтобы оно соответствовало суточной дозе двухвалентного железа от 100 мг (минимальная доза) до 300 мг (максимальная до-

Табл. 34. Характеристика основных препаратов для лечения **железодефицитной анемии**, применяемых **внутри**

Название	Состав	Количество Fe⁺⁺ в 1 таблетке, мг	Суточное количество таблеток или капсул
Гемостимулин	Железа лактат + сухой гематоген + меди сульфат	50	6-9
Ферамид	Комплексное соединение железа с никотинамидом — железа дихлоридиникотинамид	20	10-12
Феррокаль	Железа сульфат + кальция фруктозодифосфат + церебролецитин	40	3-6
Ферроцерон	Натриевая соль орто-карбоксибензоилферроцена	40	3-6
Конферон	Железа сульфат + натрия диоктилсульфосукцинат	50	3-6
Ферроплекс	Железа сульфат + витамин С	10	8-10
Тардиферон	Железа сульфат + мукопротеаза	80	1-2
Ферро-Градумент	Железа сульфат + инертная пластическая субстанция	105	1-2

за). Выбор суточной дозы в указанных дозах определяется преимущественно индивидуальной переносимостью препаратов железа и выраженностью дефицита железа. Назначать более 300 мг двухвалентного железа в сутки бесполезно, так как объем его всасывания при этом не возрастает.

Препараты двухвалентного железа назначаются за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды. Для лучшего всасывания железа одновременно принимают аскорбиновую или янтарную кислоту, всасывание увеличивается также в присутствии фруктозы.

Гемостимулин — назначается по 2-3 таблетки 3 раза в день. Таблетки крупные, без оболочки, неприятны на вкус, многими больными плохо переносятся. Часто бывают диспептические расстройства. В настоящее время применяется редко.

Ферамид — комплексное соединение железа хлорида с никотинамидом. Недостатком препарата является малая доза железа в крупной таблетке, поэтому приходится принимать по 3-4 таблетки

3 раза в день. В состав препарата не входят стимуляторы абсорбции железа, в связи с чем необходимо одновременно принимать аскорбиновую кислоту.

Феррокаль — содержит железа сульфат в соединении с кальция фруктозодифосфатом, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день после еды.

Ферроцерон — натриевая соль орто-карбоксибензоилферроцена, легко всасывается слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможна тошнота (обычно в первые дни приема). При приеме препарата моча окрашивается в красный цвет за счет частичного выделения его с мочой. При приеме ферроцерона нельзя принимать аскорбиновую и соляную кислоты, необходимо исключить из рациона лимоны и другие кислые продукты (кислую капусту и др.).

Конферон — выпускается в капсулах, содержит железа сульфат и натрия диоктилсульфосукцинат, который является поверхностно-активным веществом, способствующим всасыванию железа слизистой оболочкой кишечника. Назначается по 1-2 капсулы 3 раза в день. При лечении конфероном не требуется дополнительного приема аскорбиновой кислоты.

Ферроплекс — комплекс железа сульфата и аскорбиновой кислоты, назначается по 2-3 драже 3 раза в день. Переносимость препарата удовлетворительная. Входящая в его состав аскорбиновая кислота способствует всасыванию железа в кишечнике.

Тардиферон — препарат железа сульфата продленного действия, содержащееся в нем железо медленно высвобождается в тонком кишечнике, что способствует почти полной его утилизации. Препарат принимают по 1-2 таблетки в день, переносимость хорошая.

Ферро-Градумент — содержит железа сульфат, заключенный в специальной полимерной губкообразной массе (градумент), что обеспечивает постепенное выделение железа в течение нескольких часов после приема. Таким образом, **Ферро-Градумент** является препаратом продленного действия. В желудке растворяется лишь незначительное количество железа, основная часть его высвобождается в кишечнике, поэтому препарат не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку желудка. Ферро-Градумент принимается натощак (за 30 мин до завтрака). Суточная доза 1-2 таблетки.

Лечение железосодержащими препаратами проводится в максимально переносимой дозе до полной нормализации содержания гемоглобина, что происходит через 6-8 недель. Клинические признаки улучшения появляются значительно раньше (уже через 2-3 Дня) по сравнению с нормализацией уровня гемоглобина. Это связано с поступлением железа в ферменты, дефицит которых обуславливает мышечную слабость. Содержание гемоглобина начинает возрастать на 2-3-й неделе от начала лечения.

Железосодержащие препараты, как правило, принимают внутрь и лишь в отдельных случаях — парентерально.

Показания к парентеральному введению препаратов железа:

- патология желудочно-кишечного тракта, сочетающаяся с нарушением всасывания (энтериты, хронический панкреатит с недостаточностью внешнесекреторной функции и другие заболевания с синдромом **мальабсорбции**);
- обширная резекция тонкой кишки;
- **гастрэктомия**;
- язвенная болезнь желудка и **12-перстной** кишки (при приеме железосодержащих препаратов возможны тошнота, рвота, обострение язвы);
- непереносимость **перорального** приема препаратов железа (тошнота, рвота, боли в животе);
- необходимость быстрого насыщения организма железом в случае предстоящих операций по поводу миомы матки, геморроя и др.);
- неспецифический язвенный колит.

Препараты железа, применяемые парентерально:

Эктофер — **сорбитоло-цитратное** железо, выпускается в ампулах по 2 мл, в 1 ампуле содержится 100 мг, препарат вводится внутримышечно по 2 мл 1 раз в сутки.

Фербитол — водный раствор **железосорбитолового** комплекса, выпускается в ампулах по 2 мл, в 1 ампуле содержится 100 мг железа, вводится внутримышечно по 2 мл 1 раз в день; препарат близок к **эктоферу**.

Феррум-Лек — содержит трехосновное железо в виде комплекса с мальтозой (выпускается в ампулах по 2 мл для внутримышечных инъекций; в 1 ампуле содержится 100 мг железа) и в виде комплекса с сахарозой для внутривенного введения (ампулы по 5 мл, в 1 ампуле содержится 100 мг железа).

Феррум-Лек внутримышечно вводится через день, максимальная суточная доза для взрослых 4 мл (2 ампулы). Внутривенно вводят в 1-й день 2.5 мл, во 2-й день 5 мл, в 3-й день — 10 мл, затем 2 раза в неделю по 10 мл. Внутривенно препарат следует вводить очень медленно, содержимое ампулы разводится 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Количество парентерального препарата железа, необходимого на курс лечения, рассчитывают по следующей формуле (Gailani, 1992):

Железо (мг) = (Нб нормальный - Нб больного) × масса (кг) × 0.221 + 1000

Чтобы узнать необходимое количество ампул препарата, следует полученную величину разделить на 100 (вышеназванные парентеральные формы содержат 100 мг железа в 1 ампуле). Это ко-

личество способно восстановить уровень эритроцитов и гемоглобина в крови и создать запас железа в **организме**, равный 1000 мг.

Ферковен — препарат железа для внутривенного введения, содержит железа сахарат, кобальта глюконат и раствор углеводов. Содержит в 1 мл 20 мг железа и 0.09 мг кобальта. Выпускается в ампулах по 5 мл.

Ферковен вводят внутривенно 1 раз в день ежедневно в течение 10-15 дней: первые 2 инъекции по 2 мл, затем по 5 мл. Введение препарата производится медленно. Возможны побочные эффекты: гиперемия лица, шеи, ощущение сжатия в грудной клетке, боли в пояснице. Они купируются введением подкожно анальгина и атропина.

Общую дозу ферковена (количество ампул) на курс лечения можно рассчитать по формуле:

$$A = K \chi (166.7 - D) \chi 0.004,$$

где

A — количество ампул препарата на курс лечения;

K — масса тела больного, кг.

D — содержание гемоглобина, г/л;

Внутривенное введение препаратов железа может осложниться флебитом. Как при внутримышечном, так и при внутривенном введении изредка возможны анафилактические реакции, поэтому необходимо вначале произвести пробу с 0.5 мл препарата и иметь наготове для оказания неотложной помощи адреналин и преднизолон в ампулах. Иногда на 4-10 сутки лечения возникают отсроченные реакции: артралгии, миалгии, лимфаденопатия, спленомегалия.

При недостаточной эффективности препаратов железа (принимаемых внутрь или парентерально) целесообразно применить в комплексной терапии **антиоксиданты** (витамин Е по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца), которые увеличивают эффект **ферротерапии**. При уровне гемоглобина 40-50 г/л производится переливание эритроцитарной массы.

Причинами неудач в лечении препаратами железа являются:

- неправильный диагноз;
- неадекватные дозы железа;
- продолжающаяся потеря крови;
- **интеркуррентные** инфекции, злокачественные новообразования.

3.2. Восполнение запасов железа (терапия насыщения)

Запасы железа (депо железа) в организме представлены железом **ферритина** и **гемосидерина** печени и селезенки. Для восполнения запасов железа после достижения нормального уровня ге-

моглобина проводят лечение железосодержащими препаратами в течение 3 месяцев в суточной дозе, которая в 2-3 раза меньше по сравнению с дозой, применявшейся на этапе купирования анемии.

3.3. Противорецидивная (поддерживающая) терапия

При продолжающихся кровотечениях (например, обильных менструациях) показан прием препаратов железа короткими курсами по 7-10 дней ежемесячно. При рецидиве анемии показано проведение повторного курса лечения в течение 1-2 мес.

4. Профилактика железодефицитной анемии

4.1. Первичная профилактика

Первичная профилактика проводится в группах лиц, у которых нет в данный момент анемии, но имеются предрасполагающие к развитию анемии обстоятельства:

- беременные и кормящие грудью;
- девочки-подростки, особенно с обильными менструациями;
- доноры;
- женщины с обильными и длительными менструациями.

Профилактика железодефицитной анемии у *беременных женщин*.

Все беременные женщины при сроке беременности 8 недель распределяются на следующие группы:

О (нулевая) — беременные с нормально протекающей беременностью. Этим женщинам назначается профилактический прием препаратов железа в дозе 30-40 мг (по элементарному железу) с 31-й недели беременности в течение 8 недель. Это необходимо в связи с тем, что в указанные сроки идет интенсивное накопление железа плодом. Лучшим препаратом для профилактики следует считать **ферроплекс** по 1 таблетке 3-4 раза в день (такая доза препарата обеспечит прием 30-40 мг железа).

1-я группа — беременные с нормальным анализом крови, но с предрасполагающими к развитию анемии факторами:

- обильные, длительные менструации перед наступлением беременности;
- патология желудочно-кишечного тракта, при которой возможны **кровопотери** или нарушение всасывания железа (неспецифический язвенный колит, эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и **12-перстной** кишки, хронический энтерит и др.);

- многократные роды (больше трех с интервалом менее двух лет);
- недостаточное поступление железа с пищей;
- наличие **инфекционно-воспалительных** очагов;
- ранний токсикоз беременных с частой рвотой.

Профилактическая терапия начинается с 12-13-й недели и проводится до 15-й недели (назначается 30-40 мг железа в сутки), затем с 21-й до 25-й недели, с 31-32-й недели до 37 недели.

2-я группа — женщины, у которых анемия возникла во время беременности, чаще анемия развивается после 20-й недели. Необходимо тщательное обследование беременной (для исключения кровотечения различной этиологии), а затем следует проводить лечение железодефицитной анемии так, как это изложено выше, с использованием лечебных доз препаратов. Лечение надо проводить обязательно, поскольку анемия будущей матери приводит к анемии плода.

3-я группа — женщины с беременностью, наступившей уже на фоне существующей железодефицитной анемии. После выяснения генеза анемии проводится лечение железодефицитной анемии с назначением лечебных доз препаратов, последующим восполнением запасов железа (терапия насыщения) и курсами профилактической терапии (2 курса по 8 недель). Лечение железосодержащими препаратами полезно сочетать с приемом **антиоксидантов** (витамина Е, аевита, витамина С), комплекса поливитаминов, препаратов кальция.

Профилактика железодефицитной анемии у женщин с обильными и длительными менструациями.

Назначаются 2 курса профилактической терапии длительностью 6 недель (ежедневная доза железа составляет 30-40 мг) или после менструации в течение 7-10 дней ежемесячно в течение года.

Профилактика железодефицитной анемии у доноров, детей спортивных школ.

Назначаются 1-2 курса профилактического лечения в течение 6 недель в сочетании с **антиоксидантным** комплексом.

В период интенсивного роста мальчиков может развиваться железодефицитная анемия. В это время также следует проводить профилактическое лечение препаратами железа.

4.2. Вторичная профилактика

Вторичная профилактика проводится лицам с ранее излеченной железодефицитной анемией при наличии условий, угрожающих развитием рецидива железодефицитной анемии (**обильные менструации**, фибромиома матки и др.).

Этим группам больных после проведенного лечения железодефицитной анемии рекомендуется профилактический курс длительностью 6 недель (суточная доза железа — 40 мг), затем проводятся два 6-недельных курса в год или прием 30-40 мг железа ежедневно в течение 7-10 дней после менструации. Кроме того, необходимо ежедневно употреблять не менее 100 г мяса.

Все больные железодефицитной анемией, а также лица, имеющие факторы риска этой патологии, должны находиться на диспансерном учете у терапевта в поликлинике по месту жительства с обязательным проведением не менее 2 раз в год общего анализа крови и исследованием содержания сывороточного железа. Одновременно осуществляется также диспансерное наблюдение с учетом этиологии железодефицитной анемии, т.е. больной находится на диспансерном учете по поводу заболевания, вызвавшего железодефицитную анемию.

Лечение железонасыщенных (сидероахрестических) анемий

Сидероахрестические (железонасыщенные) анемии — это гипохромные анемии, при которых эритроциты содержат мало железа и гемоглобина не вследствие дефицита железа в организме, а потому, что оно не используется костным мозгом для синтеза гемоглобина. В основе развития сидероахрестических анемий лежит нарушение синтеза **гема**. В синтезе **гема** принимают участие многие ферменты и **коферменты**. Наиболее важную роль играет кофермент витамина **В₆** — **пиридоксальфосфат**. Его дефицит вызывает развитие сидероахрестической анемии, которая бывает врожденной (наследственной) и приобретенной.

Выделяют две основные формы наследственной сидероахрестической анемии: **пиридоксинзависимую** и **пиридоксинрезистентную**. Возникновение их связывают с нарушением генов, ответственных за синтез ферментов порфиринового обмена. Эти гены находятся в **Х-хромосоме** 23-й пары. Болеют обычно мальчики, так как у девочек имеется вторая **Х-хромосома**, компенсирующая дефект.

При пиридоксинзависимых сидероахрестических анемиях лечение витамином **В₆** и его коферментом пиридоксальфосфатом увеличивает содержание гемоглобина, при пиридоксиннезависимых анемиях такого эффекта нет, поскольку имеется нарушение других ферментных систем, а не пиридоксальфосфата.

При наследственных пиридоксинзависимых сидероахрестических анемиях показано назначение витамина **В₆** внутримышечно в дозах 5-8 мл 6% раствора в сутки. Более эффективным является лечение пиридоксальфосфатом (80-100 мг в сутки внутрь или 30-40 мг в сутки внутримышечно). Целесообразно сочетать витамин **С** и **пантотеновую** кислоту с витамином **В₆** или пиридоксальфосфатом. При сидероахрестической пиридоксинрезистентной анемии рекомендуется к лечению витамином **В₆** или пиридоксальфосфатом добавить анаболики или андрогены.

В целях выведения избытка железа назначают **десферал** в суточной дозе 500-1000 мг в течение месяца несколько раз в год.

Приобретенная сидероахрестическая анемия обусловлена чаще всего свинцовой интоксикацией, приемом некоторых лекарственных средств (**изониазида**, **левомицетина**), злоупотреблением алкоголя и может быть также вариантом миелодиспластического синдрома. Лечение заключается в прекращении приема миелотоксических препаратов и алкоголя, применении **комплексонов** (**ЭДТА**), связывающими свинец и выводящих его из организма. Лечение **миелодиспластического синдрома** см. в соответствующем разделе.

Лечение **V₁₂**-дефицитной и фолиеводефицитной анемии

V₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемия — это анемия, обусловленная дефицитом витамина **V₁₂** или фолиевой кислоты, что приводит к нарушению синтеза ДНК, неэффективному эритропоэзу (мегалобластному типу кроветворения).

Витамин **V₁₂** имеет два кофермента — *метилкобаламин* и *дезоксиаденозилкобаламин*.

Дефицит метилкобаламина вызывает следующие изменения:

- нарушается превращение фолиевой кислоты в ее активную форму **тетрагидрофолиевую** кислоту, которая необходима для синтеза ДНК. При дефиците витамина **V₁₂** и метилкобаламина нарушается синтез ДНК, в том числе в кроветворных клетках, главным образом в эритроблстах. В результате эритроблсты увеличиваются, но не созревают до зрелых эритроцитов, сохраняют ядра, превращаются в мегалоблсты, легко лизируются;
- нарушается рост клеток лейкоцитарного и тромбоцитарного рядов;
- нарушается образование эпителия желудочно-кишечного тракта (атрофические изменения).

Дефицит *дезоксиаденозилкобаламина* вызывает нарушение превращения продукта метаболизма жирных кислот — **метилмалоновой** кислоты — в янтарную кислоту. **Метилмалоновая** кислота токсична для нервных клеток, развивается **фуникулярный** миелоз (дистрофические процессы в **заднебоковых** столбах спинного мозга).

Витамин **V₁₂** поступает в организм человека с мясом, печенью, молоком, сыром, яйцами. Находящийся в пище витамин **V₁₂** в желудке связывается с **гастромукопротеином**, вырабатываемым париетальными клетками дна желудка, образуя комплекс витамин **V₁₂** + **гастромукопротеин**. Этот комплекс поступает в дистальный отдел тонкого кишечника, где взаимодействует со специфическими рецепторами, после чего витамин **V₁₂** всасывается и поступает в кровь. За сутки всасывается 4-5 мкг витамина **V₁₂**, что составляет 80% общего его количества, поступающего с пищей. В крови витамин **V₁₂** соединяется с транспортным белком **транскобаламином-2**, с помощью которого доставляется в ткани, костный мозг, печень. Витамин **V₁₂** депонируется преимущественно в печени. При прекращении всасывания в кишечнике витамина **V₁₂** его запасов в печени хватает на 3-5 лет.

Причины дефицита витамина В₁₂:

1. Нарушение синтеза гастромукопротеина:
 - аутоиммунные реакции с продукцией антител к париетальным клеткам дна желудка и к гастромукопротеину;
 - атрофический гастрит дна желудка;
 - наследственное прекращение продукции гастромукопротеина (заболевание встречается среди родственников больных, у однояйцевых близнецов);
 - гастрэктомия;
 - рак желудка;
 - подавление продукции гастромукопротеина под влиянием злоупотребления алкоголем.
2. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике:
 - тяжелый хронический энтерит, целиакия, спру, болезнь Крона, амилоидоз и другие заболевания тонкого кишечника, сопровождающиеся выраженным синдромом мальабсорбции;
 - резекция тонкого кишечника;
 - рак тонкого кишечника;
 - врожденное отсутствие рецепторов к комплексу витамин В₁₂+гастромукопротеин в тонком кишечнике (болезнь Иммерслунд).
3. Конкурентный захват витамина В₁₂:
 - инвазия широким лентецом;
 - резко выраженный дисбактериоз кишечника.
4. Многолетнее применение диеты, лишенной продуктов, богатых витамином В₁₂.
5. Снижение продукции в печени транскобаламина-2 и нарушение транспорта витамина В₁₂ в костный мозг (в редких случаях при тяжело протекающем циррозе печени).

Источником фолиевой кислоты являются главным образом свежие овощи и фрукты, в значительно меньшем количестве — мясо и молочные продукты. Она частично разрушается при кулинарной обработке пищи.

Фолиевая кислота всасывается в подвздошной кишке, ее запасов хватает на 3-5 месяцев, поэтому при снижении потребления ее с пищей или нарушении ее всасывания быстро развивается фолиеводефицитная мегалобластная анемия.

*Основные причины дефицита **фолиевой** кислоты:*

- вскармливание новорожденных козьим молоком;
- ограничение поступления с пищей продуктов, содержащих **фолиевую** кислоту;
- нарушение всасывания в тонком кишечнике (резекция тонкого **кишечника**, болезнь Крона, тяжело протекающие энтериты и другие заболевания, сопровождающиеся синдромом **мальабсорбции**, злоупотребление алкоголем);
- прием некоторых лекарственных средств: антагонистов **фолиевой** кислоты (**метотрексата** и др.); аналогов пурина и пиримидина; **противосудорожных** препаратов (дифенина);
- повышение потребности (хронический гемолиз эритроцитов при **талассемии**, **серповидноклеточной** анемии; миелопролиферативные синдромы; беременность; период **новорожденности**).

*К лечению **B₁₂-дефицитной** анемии витамином **B₁₂** можно приступать только после установления и верификации диагноза с помощью миелограммы. Даже 1-2 инъекции витамина **B₁₂**, не устраняя синдром анемии, могут трансформировать **мегалобластическое** кроветворение в нормобластическое и сделать **стерильную** пункцию неинформативной.*

Лечение **B₁₂-дефицитной** анемии проводится внутримышечными инъекциями витамина **B₁₂**. Имеются два препарата витамина **B₁₂** — **цианокобаламин** и **оксикобаламин**.

Цианокобаламин назначают по 400-500 мкг внутримышечно 1 раз в день (оксикобаламин по 1 **мг/сут** через день). Длительность курса лечения составляет 4-6 недель. На 3-4-й день от начала лечения витамином **B₁₂** начинается увеличение содержания **ретикулоцитов** в крови.

После курса лечения назначается курс закрепляющей терапии: цианокобаламин вводят 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а затем постоянно 2 раза в месяц по 400-500 **мкг**. Оксикобаламин можно вводить реже: в течение 3 месяцев **его** вводят 1 раз в неделю, а затем постоянно 1 раз в месяц по 500 мкг.

При **фуникулярном** миелозе назначают большие дозы витамина **B₁₂** (1000 **мкг** ежедневно) в сочетании с кофактором витамина **B₁₂** **кобамамидом** (500 **мкг** 1 раз в день внутримышечно), который участвует в обмене жирных кислот и улучшает функциональное состояние спинного мозга и нервных волокон. Эта доза витамина **B₁₂** вводится до исчезновения клиники миелоза.

Переливание **эритроцитарной** массы производят только по *жизненным показаниям*:

- кома при **B₁₂-дефицитной** анемии;

- падение уровня гемоглобина до катастрофически низких величин (50-40 г/л и ниже);
- развитие анемической энцефалопатии, сердечной недостаточности.

Во всех случаях дефицита витамина **B₁₂** применение витамина **B₁₂** должно приводить к быстрой и стойкой ремиссии.

Критериями эффективного лечения являются:

- субъективное улучшение в первые же дни лечения;
- **ретикулоцитоз**, максимально выраженный (до 20%) на 5-7-й день лечения;
- прирост гемоглобина и числа эритроцитов, начиная со 2-й недели лечения;
- нормализация показателей красной крови, числа лейкоцитов и тромбоцитов через 3-4 недели лечения.

Неэффективность лечения говорит о неправильном диагнозе.

При симптоматических формах **B₁₂-дефицитной** анемии показано лечение основного заболевания (оперативное лечение рака желудка, дегельминтизация при инвазии широким лентецом).

Препараты фолиевой кислоты назначают лишь больным с **фолиеводефицитной мегалобластной** анемией.

Назначают фолиевую кислоту внутрь в суточной дозе 5-15 мг. При **B₁₂-дефицитной** анемии лечение фолиевой кислотой не показано.

Диспансеризация больных **B₁₂-дефицитной** анемией осуществляется гематологом или участковым терапевтом. Больные осматриваются терапевтом 4-5 раз в год, а 1 раз в год посещают невропатолога, гинеколога (женщины), лор-врача. Общий анализ крови проводится 4-5 раз в год, содержание в ней тромбоцитов и **ретикулоцитов** определяется также 4-5 раз в год, биохимический анализ крови и **фиброгастроскопия** делаются 1 раз в год.

Лечение **B₁₂-дефицитной** анемии проводится пожизненно, диспансерное наблюдение должно осуществляться постоянно. Однако существует точка зрения, что после полной нормализации кроветворения больные могут сниматься с учета.

Лечение гипопластических (апластических) анемий

Гипопластическая (апластическая) анемия — заболевание кроветворной системы, характеризующееся депрессией кроветворения (сокращением трех кроветворных ростков в костном мозге — красного, миелоидного, мегакариоцитарного), развитием панцитопении и жировым перерождением костного мозга.

Этиологические формы гипопластических (апластических) анемий.

1. Идиопатическая форма (этиология анемии неизвестна).
2. Конституциональная форма (анемия Фанкони) — заболевание, наследуемое по **аутосомно-рецессивному** типу, чаще встречается в возрасте после 5 лет.
3. Приобретенная Гипопластическая (апластическая) анемия, вызываемая физическими и химическими агентами (бензолом, ионизирующей **радиацией**, **цитостатическими** средствами, инсектоfungицидами).
4. Приобретенная Гипопластическая анемия, развивающаяся по механизму идиосинкразии после приема некоторых лекарственных препаратов (**левомицетина**, **бутадiona**, амидопирина, препаратов золота).
5. Приобретенная Гипопластическая анемия, вызываемая хроническим активным гепатитом.
6. Гипопластическая анемия при беременности (после родов может исчезнуть).
7. Гипопластическая анемия, развивающаяся при других заболеваниях: **милиарном** туберкулезе легких, **цитомегаловирусном** сепсисе, зобе **Хасимото**, тимоме.

Лечебная программа:

1. Лечение **глюкокортикоидами**.
2. Лечение анаболическими препаратами.
3. Лечение **андрогенами**.
4. Лечение **цитостатиками** (иммунодепрессантами).
5. **Спленэктомия**.
6. Лечение **антилимфоцитарным** глобулином.
7. Лечение **циклоспорином**.

8. Пересадка костного мозга.
9. Лечение колониестимулирующими факторами.
10. Трансфузии эритроцитов.
11. Десфералотерапия.
12. Трансфузии тромбоцитов.
13. Лечение иммуноглобулином.

1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоидная терапия наиболее эффективна, если гипопластическая анемия обусловлена аутоиммунными механизмами, появлением антител против клеток крови. Однако глюкокортикоиды применяются и при других вариантах депрессии костного мозга в связи со способностью стимулировать эритроцитарный, нейтрофильный и мегакариоцитарный ростки кроветворения. Глюкокортикоиды показаны также при парциальной красноклеточной анемии. Суточная доза *преднизолона* составляет 1-2 мг/кг массы больного в сутки, чаще всего доза колеблется в пределах 60-80-120 мг в сутки. Длительность терапии преднизолоном зависит от эффекта в первые 2 недели от начала лечения. Если есть эффект, то лечение преднизолоном продолжают с переходом на поддерживающие дозы 15-20 мг после значительного улучшения гемограммы. Лечение преднизолоном может продолжаться от 4 недель до 3-4 мес. Если в ближайшие 2 недели лечения глюкокортикоидами эффекта нет, их можно отменить в связи с бесперспективностью их применения в дальнейшем.

2. Лечение анаболическими препаратами

Анаболические стероидные препараты, с одной стороны, нивелируют катаболические эффекты глюкокортикоидов, с другой — стимулируют кроветворение.

Назначают *неробол* по 20 мг/сут или более эффективный *анаполон* (*оксиметолон*) по 200 мг/сут в течение 5-6 месяцев. Лечение анаболиками показано также после *спленэктомии*.

3. Лечение андрогенами

Андрогены обладают анаболическим эффектом и стимулируют эритропоэз. Повышение уровня гемоглобина отмечается у 50% больных, нейтрофильных лейкоцитов — у 30%, тромбоцитов — у 25% больных. Суточные дозы андрогенов составляют 1-2 мг/кг, иногда — 3-4 мг/кг. Вводится *тестостерона пропионат* 5% раствор по 1 мл 2 раза в сутки или препарат продленного действия *суэта-*

нон-250 1 раз в месяц (в 1 мл содержится 250 мг мужских половых гормонов).

Эффект **андрогенов** наступает постепенно, поэтому лечение проводится длительно в течение нескольких месяцев. При уменьшении дозы или отмене андрогенов у некоторых больных возможно обострение заболевания.

Длительное применение андрогенов может осложниться **холестатическим** гепатитом. При повышении уровня **аминотрансфераз** в крови дозу андрогенов следует уменьшить вдвое, при развитии стойкой желтухи **андрогены** отменяются.

Лечение **андрогенами** проводится мужчинам. Эта терапия не назначается женщинам в связи с развитием выраженной вирилизации при длительном применении больших доз андрогенов.

4. Лечение цитостатиками (иммунодепрессантами)

Иммунодепрессантная терапия назначается лишь при отсутствии эффекта от других методов лечения у больных с аутоиммунной формой **гипопластической** анемии, в том числе при парциальной **красноклеточной** аплазии. Можно провести лечение азатиоприном (**имураном**) по 0.05 г 2-3 раза в день с постепенным уменьшением дозы после получения эффекта. Длительность курса лечения может составить 2-3 месяца.

Однако необходимо подчеркнуть, что лечение иммунодепрессантами следует проводить только по строгим показаниям, так как **цитостатики** сами могут вызывать состояние депрессии гемопоэза.

5. Спленэктомия

Л. И. Дворецкий и П. А. Воробьев (1994) считают, что **спленэктомия** показана при отсутствии эффекта от **глюкокортикоидов** всем больным, если они не имеют септических осложнений, а также при подростковой форме парциальной **красноклеточной** аплазии. В день операции необходимо увеличить дозу преднизолона в 2-3 раза по сравнению с исходной. Для профилактики кровотечения вводится концентрат тромбоцитов (3-4 дозы от одного донора).

Положительный эффект **спленэктомии** наблюдается у 84% больных и обусловлен уменьшением продукции антител против кроветворных клеток, а также уменьшением секвестрации клеток крови.

Противопоказания к спленэктомии (О. К. Гаврилов и соавт., 1987):

- быстрый (в течение первых 3-6 мес болезни) и стойкий положительный эффект на другие методы лечения;

- выраженный геморрагический синдром;
- гипокоагуляция, не обусловленная тромбоцитопенией (фибриногенопения, высокая активность фибринолиза и др.);
- значительные изменения функциональных проб печени;
- высокий относительный лимфоцитоз (в периферической крови 80% и более, в костном мозге 50% и более), стойко удерживающийся несколько месяцев;
- пожилой возраст больного.

6. Лечение антилимфоцитарным глобулином

Лечение антилимфоцитарным глобулином рекомендуется при отсутствии эффекта от **спленэктомии** и других методов лечения. Препарат подавляет образование антител против клеток крови. Вводится внутривенно капельно по 120-160 мг **антилимфоцитарного** глобулина 1 раз в день в течение 10-15 дней. Сразу после 1-го введения препарата отмечается снижение числа лейкоцитов с тенденцией к нормализации их содержания к концу лечения.

Аналогично изменяются показатели гемоглобина и эритроцитов. Число **нейтрофилов** возрастает сразу после 1-го введения препарата почти в 2 раза. Количество лимфоцитов и тромбоцитов снижается и остается низким к концу лечения.

Лечение антилимфоцитарным глобулином может осложняться развитием **инфекционно-воспалительных** процессов, геморрагического синдрома (вследствие нарастания **тромбоцитопении, коагулопатии**), повышением температуры тела, кожным зудом, **уртикарной сыпью**. При развитии геморрагического синдрома показано лечение свежезамороженной плазмой, ингибиторами фибринолиза, переливание концентрата тромбоцитов.

По данным **К. М. Абдулкадырова** и соавт. (1995) при лечении нетяжелых форм **апластической** анемии высокоэффективны малые дозы **антилимфоцитарного** глобулина (1-5 мг/кг/сут), а лечение тяжелых форм заболевания целесообразно проводить большими дозами препарата (выше 10 мг/кг/сут) на фоне адекватной гемоконпонентной терапии. **Иммуносупрессивная** терапия с помощью антилимфоцитарного глобулина, умеренных доз **глюкокортикоидов** и **андрогенов** является методом выбора у больных **апластической** анемией, не имеющих **HLA-идентичного** донора, и которым, следовательно, не может быть произведена пересадка костного мозга.

7. Лечение циклоспорином

Циклоспорин А (сандиммун) — препарат, являющийся метаболитом грибка *Tolipocladium inflatum*. Обладает иммунодепрессантным эффектом, селективно ингибирует транскрипцию гена интерлейкина-2 в Т-лимфоцитах, подавляет продукцию γ -интерферона и α -фактора некроза опухоли. Является эффективным средством лечения апластической анемии, гематологическая ремиссия достигается у 40-50% больных (Gluckman и соавт., 1992; А. А. Масчан и соавт., 1995). Применяется внутрь в виде масляного раствора или в капсулах в дозе 4 мг/кг/сут в 2 приема, лечение целесообразно проводить под контролем концентрации циклоспорина в крови, которую следует поддерживать в интервале 150-300 нг/мл. При отсутствии токсических явлений лечение может продолжаться в течение нескольких месяцев. Побочные эффекты препарата — нефротоксичность, артериальная гипертензия, гиперплазия десен.

8. Пересадка костного мозга

В настоящее время трансплантация костного мозга является основным методом лечения гипопластической анемии при отсутствии эффекта от других методов лечения. Производится пересадка подобранныго и совместимого по HLA-системе костного мозга. Наиболее благоприятны трансплантации от однояйцевых близнецов. Перед трансплантацией производится предварительная иммунодепрессия цитостатиками и облучением. Для профилактики отторжения используют *циклофосфан* в дозе 50 мг/кг в день в течение 3 дней, *антилимфоцитарный глобулин*. В последнее время для профилактики реакции отторжения применяется *иммуноглобулин*, вводимый внутривенно по 500 мг/кг еженедельно в течение 3 месяцев, а затем 500 мг/кг каждые 3 недели в течение 9 месяцев. Ремиссии после миелотрансплантации отмечены у 80-90% больных с тяжелой апластической анемией. Наилучшие результаты получены у лиц не старше 30 лет. Трансплантацию следует применять не позднее 3 месяцев с момента установления диагноза тяжелой аплазии.

9. Лечение колониестимулирующими факторами

Колониестимулирующие факторы (КСФ) или миелоидные факторы роста — это гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественниц гемопоэза различных типов (табл. 35).

Некоторые КСФ синтезированы с помощью рекомбинантного метода и используются в клинике.

Табл. 35. Колониестимулирующие факторы

Факторы	Клетки-мишени
Гранулоцитарный КСФ	Нейтрофилы (моноциты)
Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы (мегакарициты, эритроциты)
Моноцитарный КСФ	Моноциты (нейтрофилы)
Интерлейкин-3	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, мегакарициты, тучные клетки, эритроциты

Примечание: в скобках указаны клетки, число которых под влиянием КСФ увеличивается незначительно

Препараты гранулоцитарного КСФ *филграстим*, *ленограстим*, *нартोगрастим* преимущественно стимулируют образование нейтрофилов (Hollingshead, Coa, 1991); препараты гранулоцитарно-макрофагального КСФ *молграмостим*, *сарграмостим*, *лейкомакс* стимулируют продукцию эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов (Grant, Neel, 1992). Основным показанием к назначению КСФ является нейтропения различной природы, в том числе при апластической анемии, повышающая риск развития угрожающих жизни инфекций.

КСФ применяются в дополнение к другим методам терапии, их предлагают сочетать с интерлейкинами. Применяются рекомбинантные препараты КСФ внутривенно в дозе 5 мкг/кг/сут в течение 14 дней. В рекомендуемых дозах переносимость препарата хорошая. Основные побочные эффекты: боли в костях, кожные высыпания, миалгии, лихорадка.

В Республиканском центре детской гематологии г. Минска имеется опыт успешного лечения апластической анемии комбинацией различных иммунодепрессантных препаратов и КСФ (М. П. Павлова, А. В. Алексейчик, 1996):

- КСФ NEUPOGEN — 5 мкг/кг/сут подкожно 1 раз в день в течение 28 дней;
- циклоспорин А (сандиммун) — 5 мкг/кг/сут внутрь в 2 приема через каждые 12 ч в течение 28 дней;
- антилимфоцитарный глобулин — 0.75 мл/кг/сут внутривенно капельно в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 8 ч ежедневно на протяжении 8 дней;

- **метилпреднизолон** — 1-4 дни в дозе 20 мг/кг/сут внутрь; 5-8 дни в дозе 10 мг/кг/сут внутрь; 9-10 дни в дозе 5 мг/кг/сут трехкратно в течение суток в виде короткой инфузии; 12-15 дни в дозе 2.5 мг/кг/сут в виде короткой инфузии; 16-19 дни в дозе 1 мг/кг/сут в виде короткой инфузии.

10. Трансфузии эритроцитов

Показаниями к трансфузии эритроцитов являются *выраженная анемия, признаки гипоксии мозга, гемодинамические нарушения*. Частые переливания эритроцитов создают опасность развития гиперсидероза, **изосенсибилизации** и депрессивного влияния на **эритроцитопоез**. В связи с этим **гемотрансфузии** строго лимитируются уровнем гемоглобина (О. К. Гаврилов и соавт., 1987). Его повышение до 80-90 г/л является достаточным для устранения гипоксии тканей. Если 250-450 мл **эритроцитарной массы**, перелитые в течение недели, поддерживают содержание гемоглобина на уровне 90-100 г/л, то более частые гемотрансфузии не нужны. Для профилактики **гемотрансфузионных** осложнений переливают только отмытые эритроциты. Трансфузии эритроцитов должны производиться с использованием лейкоцитарных фильтров для предупреждения сенсибилизации к антигенам системы HLA.

11. Десфералотерапия

О. К. Гаврилов и соавт. (1987) установили, что при гипопластической (апластической) анемии имеется значительное накопление железа в клетках **гемопоеза**, особенно **эритропоеза**. Это обусловлено депрессией гемопоеза, снижением утилизации железа, недостаточным образованием протопорфирина IX. Избыток железа может нарушать функцию клеток гемопоеза вплоть до их гибели. В связи с этим предложено включать в комплексную терапию **гипопластической (апластической) анемии** препарат **десферриоксалин (десферал)**, избирательно связывающий и выводящий из организма человека трехвалентное железо. Препарат быстро выводится через почки в виде ферроксамина, придавая моче красноватый оттенок. Десферал выпускается во флаконах по 500 мг сухого вещества, которое перед употреблением разводят 5 мл дистиллированной воды и вводят внутримышечно или внутривенно 2 раза в день в течение не менее 2-3 недель. После перерыва на 3-4 недели целесообразно провести еще 2-4 таких курсов. Препарат можно применять без перерыва 2-3 месяца. У 50% больных после лечения **десфералом** показатели гемопоеза улучшаются. Противопоказанием к применению **десферала** является геморрагический синдром.

12. Трансфузии тромбоцитов

Переливание тромбоцитов производится при выраженном геморрагическом синдроме, обусловленном **тромбоцитопенией**. Переливаются тромбоциты, полученные от одного донора.

При отсутствии гемостатического эффекта от переливания **тромбоцитарной** массы используют 2-3 сеанса плазмафереза с удалением по 1-1.5 л плазмы и замещением ее адекватным объемом свежезамороженной плазмы. Применяют также гемостатические средства (дицинон, аминокапроновую кислоту).

13. Лечение иммуноглобулином

В последние годы для лечения **гипопластических анемий** рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг массы тела в течение 5 дней подряд. Препарат стимулирует эритро- и тромбоцитопоз.

Лечение парциальной красноклеточной аплазии кроветворения

Парциальная красноклеточная аплазия кроветворения (ПККА) — аутоиммунное заболевание с избирательной аутоагрессией по отношению к одному эритроидному ростку костного мозга.

Заболевание характеризуется тяжелым анемическим синдромом. Анализ периферической крови выявляет значительную нормохромную анемию с низким числом ретикулоцитов, нормальным количеством лейкоцитов и тромбоцитов. В стеральном пунктате — значительная редукция эритроидного ростка, в трепанобиоптате — гипоплазия костного мозга с сохранностью (полной или частичной) мегакариоцитов и миелокариоцитов.

Лечение ПККА разработано недостаточно. На первом этапе применяется *преднизолон*. Затем при отсутствии эффекта — *спленэктомия* и иммунодепрессанты или антилимфоцитарный глобулин. Дозы названных препаратов такие же, как при лечении гипопластической (апластической) анемии. Симптоматическая терапия включает трансфузию отмытых эритроцитов.

Лечение гемолитических анемий

Гемолитические анемии — группа наследственных и приобретенных заболеваний, характеризующихся повышенным внутриклеточным или **внутрисосудистым** разрушением эритроцитов.

Лечение наследственных гемолитических анемий

В главе излагается лечение наиболее распространенных видов наследственных гемолитических анемий.

1. Лечение микросфероцитарной гемолитической анемии

Микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь **Минковского-Шоффара**) — наследственное заболевание, обусловленное дефектом белков мембраны эритроцитов, приобретающих сферическую форму с последующим их разрушением макрофагами селезенки.

Наиболее эффективным методом лечения является **спленэктомия**, приводящая к клиническому выздоровлению.

Показания к спленэктомии:

- *Абсолютные:*
 - выраженная анемия с клиническими проявлениями, гемолитическими кризами;
 - осложнение заболевания желчной коликой и камнями в желчном пузыре;
 - осложнение трофическими язвами голени;
 - упорная желтуха.
- *Относительные:*
 - кризовое течение (гемолитические кризы сменяются периодами анемии);
 - большая величина селезенки и появление признаков гиперспленизма;
 - абсолютные показания, но при меньшей степени их выраженности.

При легких клинических проявлениях заболевания, полной его компенсации, отсутствии желтухи, незначительном увеличении селезенки от спленэктомии можно воздержаться.

При наличии камней в желчном пузыре одновременно удаляются селезенка и желчный пузырь.

Переливание эритроцитарной массы производится только по жизненным показаниям — при крайне тяжелой степени анемии, в период тяжелых гемолитических кризов, а также при выраженной анемии и отказе от спленэктомии.

2. Лечение серповидноклеточной анемии

Серповидноклеточная анемия — заболевание, связанное с наследственным нарушением синтеза гемоглобина (появлением гемоглобина S с пониженной растворимостью — HbS), характеризующееся серповидной формой эритроцитов и их аутогемолизом.

Образование серповидных эритроцитов повышает вязкость крови и замедляет кровоток в микроциркуляторном русле, что способствует гипоксии органов и тканей. Серповидные эритроциты подвержены аутогемолизу в связи с нарушением в них процессов гликолиза, снижением АТФ. Серповидность эритроцитов появляется при понижении P_{aO_2} до 60 мм рт. ст. и ниже.

Лечебные мероприятия:

1. Предупреждение дегидратации и гипоксии, т. к. они провоцируют обострение заболевания.
2. Профилактика инфекционных осложнений производится детям в возрасте от 3 месяцев до 5 лет назначением пероральных форм пенициллина по 125-250 мг ежедневно. После 3-х лет проводится вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной. У взрослых профилактическое применение антибиотиков неэффективно.
3. Переливание отмытых или размороженных эритроцитов является основным методом лечения.

Показания к переливанию эритроцитов:

- резкое снижение гемоглобина и ретикулоцитов;
- перенесенный инсульт; риск повторного инсульта в течение 5 лет превышает 90%. В этот период регулярные трансфузии, уменьшая содержание в эритроцитах HbS, снижают вероятность развития повторных инсультов;
- повторные болевые приступы (боли в спине, ребрах, конечностях), рефрактерные к обычной терапии анальгетиками;
- подготовка к полостным операциям;

- трофические язвы голени (компонент комплексной терапии).
4. Прием фолиевой кислоты по 1 мг внутрь 1 раз в сутки при развитии синдрома гемолитической анемии.

3. Лечение талассемий

Талассемии — гетерогенная группа гемоглобинопатии с наследственным нарушением синтеза одной из цепей глобина.

При нарушении синтеза β -цепи глобина развивается β -талассемия; при нарушении синтеза α -цепи — α -талассемия. Описаны также γ -, δ -, $\beta\delta$ -талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Наиболее распространена β -талассемия.

3.1. Лечение гомозиготной β -талассемии

Основным методом лечения являются трансфузии больному отмытых или размороженных эритроцитов уже с детского возраста. Вначале применяется ударный курс лечения (8-10 трансфузий за 2-3 недели). Затем трансфузии производят реже, каждые 3-4 недели из расчета 20 мл/кг массы тела. Уровень гемоглобина поддерживают в пределах 90-100 г/л.

Осложнением длительной трансфузионной терапии является гемосидероз внутренних органов. В связи с этим для выведения избытка железа применяется десферал. Он назначается маленьким детям в дозе 10 мг/кг массы тела, взрослым и подросткам — 500 мг/сут. Рекомендуется сочетать лечение десфералом с приемом внутрь 200-500 мг аскорбиновой кислоты, которая усиливает действие десферала.

При значительном увеличении селезенки, развитии лейкопении и тромбоцитопении производится спленэктомия.

3.2. Лечение гетерозиготной β -талассемии

В большинстве случаев больные чувствуют себя удовлетворительно и не нуждаются в лечении. При снижении уровня гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями применяется фолиевая кислота по 0.005 г 2 раза в день, так как потребность в ней возрастает при неэффективном эритропоэзе вследствие талассемий.

Противопоказаны препараты железа, так как всегда есть некоторый его избыток без клиники гемосидероза.

Лечение приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии — это анемии, обусловленные образованием антител к собственным антигенам эритроцитов, что ведет к их разрушению.

Известны следующие виды антител к эритроцитам при аутоиммунной гемолитической анемии: неполные тепловые агглютинины, тепловые гемолизины, холодовые агглютинины, двухфазные холодовые гемолизины, эритроопсонины. Тепловые антитела активно связываются с эритроцитами при 37 °С, а холодовые — при понижении температуры. Аутоиммунные приобретенные гемолитические анемии могут быть *идиопатическими* (возникающими без известной причины) и *симптоматическими* (развивающимися на фоне других заболеваний, чаще всего аутоиммунных — СКВ, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного тиреоидита, а также при лимфоме, хроническом лимфолейкозе, СПИД и др.). По клиническому течению различают также *острые* и *хронические* аутоиммунные гемолитические анемии.

Необходимо провести тщательную дифференциальную диагностику приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии и наследственной микросфероцитарной анемии и только потом приступить к лечению.

При аутоиммунных гемолитических анемиях применяются следующие виды лечения.

1. Глюкокортикоидная терапия

Глюкокортикоиды подавляют образование антител к эритроцитам и тем самым уменьшают гемолиз.

При острых формах аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами назначают *преднизолон* в суточной дозе 60-80 мг. Доза преднизолона может быть увеличена до 150 мг и даже более. Суточная доза распределяется на 3 приема в соотношении 3:2:1. По мере уменьшения проявлений гемолитического криза доза преднизолона постепенно снижается (по 2.5-5 мг в день) до половины исходной. Далее дозу преднизолона снижают на 2.5 мг каждые 4-5 дней, затем назначают в еще меньших дозах и с большими интервалами, после чего отменяют.

При хронической аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами преднизолон применяют в суточной дозе 20-40 мг, а по мере улучшения состояния больного и уменьшения анемии переходят на поддерживающую терапию (5-

10 мг в день). Лечение глюкокортикоидами эффективно у 80% больных, но рецидивы возникают часто.

При аутоиммунной гемолитической анемии с полными Холодовыми агглютинидами эффективность глюкокортикоидной терапии ниже, чем при форме с тепловыми антителами, однако при выраженном обострении заболевания и гемолитическом кризе требуются значительно меньшие дозы преднизолона — около 25 мг/сут.

2. Спленэктомия

Спленэктомия рекомендуется больным, у которых лечение глюкокортикоидами неэффективно или возникла необходимость в постоянном приеме препарата, а также в случае рецидива гемолиза после отмены преднизолона или при развитии осложнений глюкокортикоидной терапии.

Согласно Л. И. Идельсону (1985), спленэктомию можно рекомендовать при аутоиммунной гемолитической анемии больным, вынужденным более 4-5 месяцев постоянно принимать преднизолон или имевшим частые рецидивы в течение года, когда перерывы в лечении преднизолоном не превышают 2 месяца.

Спленэктомия дает положительные результаты у 60% больных

У больных гемолитической анемией, обусловленной гемолизинами, Спленэктомия не предотвращает гемолитические кризы, но они наблюдаются реже, чем до спленэктомии, и легче купируются глюкокортикоидами.

3. Лечение цитостатиками и иммуноглобулином

Цитостатическая терапия блокирует образование антител к эритроцитам и назначается при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов и спленэктомии. Рекомендуются *азатиоприн* (имуран) в суточной дозе 100-150 мг; *циклофосфамид* в дозе 400 мг через день; *винкристин* по 2 мг 1 раз в неделю; *хлорбутин* в суточной дозе 2.5-5 мг. Лечение проводится до уменьшения гемолиза, чаще всего в сочетании с преднизолоном, затем больной переводится на прием поддерживающей дозы, которая составляет около 1/2 первоначальной дозы. Курс лечения может продолжаться до 2-3 месяцев.

Может оказаться эффективным лечение иммуноглобулином G 0.5-1 г/кг/сут внутривенно в течение 5 суток (Gailani, 1992).

4. Переливание эритроцитарной массы

Переливание эритроцитарной массы производят в стадии глобального гемолитического криза, а также вне криза, но при быстром и выраженном снижении гемоглобина до 30-40 г/л с гипоксией

головного мозга и миокарда. Переливаются отмытые эритроциты, подобранные с помощью непрямой пробы **Кумбса**. Переливание **эритроцитарной** массы без индивидуального подбора опасно. При невозможности произвести срочный подбор эритроцитов по пробе Кумбса следует поставить желатиновую пробу, в которой используются эритроциты донора и сыворотка больного (1 каплю эритроцитов донора, 2 капли сыворотки больного, 4 капли 10%-го раствора желатина помещают в пробирку и инкубируют 30 мин при 48 °С; после этого добавляют 5 мл изотонического раствора натрия хлорида; агглютинацию эритроцитов оценивают визуально непосредственно или под микроскопом). При выявлении агглютинации эритроциты переливать нельзя.

5. Плазмаферез

Плазмаферез применяется при развитии ДВС-синдрома (с последующим замещением свежемороженой плазмой), а также при выраженном иммунном гемолизе при отсутствии эффекта от **глюкокортикоидной** и иммунодепрессантной терапии. С помощью плазмафереза производится удаление **аутоантител** к эритроцитам. При аутоиммунной гемолитической анемии с полными Холодовыми агглютинидами во время плазмафереза необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы можно было вернуть эритроциты без агглютинации.

6. Лечение гемолитико-уремического синдрома

Аутоиммунная гемолитическая анемия может осложниться тяжелым поражением почек — **гемолитико-уремическим** синдромом. Лечение этого синдрома включает применение преднизолона, свежемороженой плазмы, плазмафереза, гемодиализа, трансфузии отмытых эритроцитов. Прогноз при развитии гемолитико-уремического синдрома неблагоприятный.

Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели) — приобретенная гемолитическая анемия, связанная с дефектом мембраны эритроцитов, обуславливающим повышенную их чувствительность к комплементу сыворотки.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии присутствуют две популяции эритроцитов: одна — нормальная, другая — патологическая, которая появляется в результате соматической мутации и имеет дефекты мембраны эритроцитов — снижение содержания в ней **ацетилхолинэстеразы** и повышение — **водорода пероксида**. Эритроциты патологического клона легко разрушаются в присутствии комплемента.

Во время гемолиза не весь гемоглобин связывается **гаптоглобином** и выделяется с мочой. Гемоглобинурия наблюдается преимущественно ночью. Это связано с развитием во время сна ацидоза, а также с повышением активности пропердина.

Патогенетического лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии не существует. Применяются следующие лечебные мероприятия.

1. Переливание эритроцитов

Показаниями для переливания эритроцитов являются тяжелое общее состояние больного и низкий уровень гемоглобина. Переливаются отмытые (не менее 5 раз) или размороженные эритроциты. Переливание свежезаготовленной цельной крови или **эритроцитарной** массы сроком хранения менее 7 дней противопоказано из-за возможности усиления гемолиза, развития кризов гемоглобинурии вследствие присутствия в этих **трансфузионных** средах пропердина и лейкоцитов, что приводит к образованию антилейкоцитарных антител и активации комплемента. Многие больные нуждаются в трансфузиях с интервалами от 5 дней до нескольких месяцев. Вначале больные хорошо переносят трансфузии эритроцитов, однако в дальнейшем при частых трансфузиях могут вырабатываться **антиэритроцитарные** и антилейкоцитарные антитела, что может приводить к усугублению гемолиза. В этих случаях эритроциты подбирают по непрямой пробе Кумбса, затем многократно отмывают физиологическим раствором.

2. Лечение анаболическими препаратами

Анаболические стероидные препараты обладают антикомплемментарным действием и могут быть эффективны в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

кислизмальной ночной гемоглобинурии. Больным назначается *неробол* (*метандростенолон*) по 0.005 г 4 раза в день в течение нескольких месяцев (не менее 2-3) под контролем функциональной способности печени (возможно развитие *холестатического* гепатита). После отмены неробола возможно усиление гемолиза.

Значительно менее токсичным, чем неробол, является анаболик *анаполон* (*оксиметолон*), который назначается по 150-200 мг в сутки. Анаболические стероиды продленного действия менее эффективны.

3. Лечение антиоксидантами

В мембране эритроцитов при пароксизмальной ночной гемоглобинурии повышено образование перекисей непредельных жирных кислот, что снижает устойчивость эритроцитарной мембраны. В связи с этим рекомендуется лечение антиоксидантами, которые блокируют перекисное окисление *липидов* и образование перекисей. Наиболее активным *антиоксидантным* препаратом является *эревит* (препарат витамина Е). Он применяется внутримышечно в дозе 3-4 мл в сутки (0.15-0.2 г токоферола ацетата). Можно применять токоферола ацетат в капсулах, содержащих 0.2 мл 50% раствора (100 мг токоферола), по 2 капсулы в день или в инъекциях 30% раствор по 1-2 мл внутримышечно 1 раз в день.

Лечение антиоксидантами проводится в течение 1-3 месяцев.

4. Устранение дефицита железа

В связи с частой и нередко постоянной гемоглобинурией происходит значительная потеря железа. Для ликвидации дефицита железа применяют железосодержащие препараты. Однако препараты железа могут усилить гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Поэтому препараты железа рекомендуется применять при выраженном дефиците железа, в небольших дозах и обязательно на фоне лечения анаболиками и витамином Е. Существует мнение, что анаболики и витамин Е уменьшают гемолиз, возникающий под влиянием препаратов железа.

5. Лечение тромбозов

При болезни *Маркиафавы-Микели* возможно развитие тромбозов. Для борьбы с тромбозами применяют гепарин, чаще в небольших дозах (5000 ЕД 2-3 раза в день под кожу живота) в течение 2 недель с последующим постепенным снижением дозы. Возможно применение антикоагулянтов непрямого действия.

Лечение гемолитического криза

Гемолитический криз — **синдром**, характеризующийся резким обострением клинических и лабораторных признаков гемолиза эритроцитов.

Гемолитический криз является неотложным состоянием. Рекомендуются выполнение следующих лечебных мероприятий.

1. Возмещение объема циркулирующей крови

Для возмещения объема циркулирующей крови переливают 400-800 мл **реополиглюкина** или **реоглюмана**, 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида или раствора Рингера. Используется также внутривенное введение 10% раствора **альбумина** — 150-200 мл. Указанные средства не только увеличивают объем циркулирующей крови, но и снижают ее вязкость, предупреждают агрегацию форменных элементов крови, **внутрисосудистую** коагуляцию, нейтрализуют токсические продукты гемолиза, способствуют их выведению. Возмещение объема циркулирующей крови производится под контролем центрального венозного давления.

2. Нейтрализация токсических продуктов и стимуляция диуреза

С целью дезинтоксикации вводится внутривенно капельно со скоростью 60 капель в минуту **гемодез**. Он представляет собой 6% коллоидный раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона, в котором содержатся ионы натрия, калия, кальция, магния, хлора. Средняя молекулярная масса $12,600 \pm 2,700$ дальтон, pH препарата 5.2-7.0. Гемодез связывает и быстро выводит из организма токсические вещества, циркулирующие в крови. Препарат оказывает также выраженное нормализующее действие на периферическое кровообращение, уменьшает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, увеличивает количество функционирующих капилляров, уменьшает ацидоз. Благоприятные сдвиги в **микроциркуляторном** русле наступают через 3-4 ч после инфузии **гемодеза**. Взрослым вводят однократно до 300-500 мл, повторное вливание можно произвести через 12 ч. На курс лечения требуются 2-8 вливаний.

Гемодез противопоказан при бронхиальной астме, кровоизлиянии в мозг, острым нефрите.

В качестве дезинтоксикационного средства можно применять **полидес** — низкомолекулярный поливиниловый спирт с молекулярной массой $10,000+2,000$ дальтон и pH 5.2-5.8. Препарат быстро выводится из организма, нетоксичен, **непирогенен**, **неанафилактик**.

тогенен, является хорошим адсорбентом. Вводится ежедневно внутривенно **капельно** в дозе от 250 до 1000 мл/сут. Для усиления выведения из организма продуктов гемолиза необходимо внутривенно вводить **фуросемид** в дозе 80-100 мг, через час его вводят повторно в дозе 40-80 мг, а затем по 40-60 мг через 2-4 ч. Целесообразно, если нет артериальной гипотензии, вводить также **эуфиллин** внутривенно по 10-20 мл 2.4% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, это усиливает мочегонный эффект фуросемида. Если под влиянием указанной терапии диурез возрастает, его поддерживают в течение 2-3 сут. путем внутримышечного введения фуросемида по 20-40 мг каждые 4-8 ч.

3. Ликвидация ацидоза

Устранение ацидоза производится внутривенным вливанием 200-400 мл 4% раствора **натрия бикарбоната**. Это предупреждает образование в почечных канальцах солянокислого гематина.

4. Эфферентная (экстракорпоральная) терапия

При отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий и нарастании острой почечной недостаточности производится **гемодиализ** (см. гл. "Лечение острой почечной недостаточности"). У многих больных эффективны сеансы **плазмафереза**.

5. Глюкокортикоидная терапия

Лечение глюкокортикоидными препаратами производится лишь в случае гемолитического криза у больных гемолитической анемией иммунного генеза, а также при развитии шока и резком падении АД. Назначается **преднизолон** внутривенно в дозе 1-1.5 мг/кг, возможно повторное введение той же дозы через 3-4 ч.

6. Купирование анемии

При снижении гемоглобина до величин 40 г/л и ниже необходимо производить переливание индивидуально подобранных отмытых эритроцитов по 150-300 мл. При отмывании эритроцитов удаляются сенсibiliзирующие факторы (белки плазмы, лейкоциты, тромбоциты, антитела к эритроцитам). Такими же свойствами обладают и размороженные эритроциты, хранившиеся в условиях ультранизкой температуры.

При болезни **Маркиафавы-Микели** переливать можно лишь эритроцитарную массу 7-9-дневного срока хранения (за это время инактивируется пропердин и уменьшается опасность гемолиза) или эритроциты, трижды отмытые.

Лечение агранулоцитоза

Агранулоцитоз — клинико-иммунологический синдром, характеризующийся резким снижением (менее $0.75 \cdot 10^9/\text{л}$) или полным исчезновением **гранулоцитов** и общим количеством лейкоцитов менее $1.0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Лечебная программа при агранулоцитозе:

1. Устранение этиологических факторов.
2. Создание асептических условий для больного.
3. Профилактика и лечение инфекционных осложнений.
4. Переливание лейкоцитарной массы.
5. Лечение глюкокортикоидами.
6. Стимуляция лейкопоэза.
7. Дезинтоксикационная терапия.
8. Лечение геморрагического синдрома.

1. Устранение этиологических факторов

Агранулоцитоз подразделяется на три основные формы: *иммунный*, *миелотоксический* и *генуинный*. Иммунный агранулоцитоз обусловлен гибелью **нейтрофилов** в крови и костном мозге вследствие появления **антигранулоцитарных** антител. Различают **иммунный гаптенный** и аутоиммунный агранулоцитоз.

Гаптенный иммунный агранулоцитоз возникает под воздействием лекарственных препаратов (гаптенов): **анальгина**, **амидопирина**, **бутадиона**, **сульфаниламидов**, **метилтиоурацила**, **противотуберкулезных средств** и др. Соединения антигенов с антителами фиксируются на поверхности лейкоцитов, вызывая агглютинацию и гибель клеток.

При аутоиммунном агранулоцитозе развивается извращенная реакция иммунокомпетентной системы с образованием **аутоантител** к лейкоцитам. Часто наблюдается при системной красной волчанке, ревматоидном артрите.

Причиной миелотоксического агранулоцитоза могут быть **цитостатики**, бензол, ионизирующая радиация, **левомецитин**, **аминазин**. Они подавляют клетки-предшественницы миелопоэза с уменьшением в крови числа гранулоцитов, а также лимфоцитов, **ретикулоцитов** и тромбоцитов.

Иногда причину агранулоцитоза выявить не удастся (**генуинный агранулоцитоз**). В ряде случаев причиной агранулоцитоза является инфекция (**малярия**, **брюшной тиф**, **инфекционный мононуклеоз**, **вирусы гепатита**, **гриппа** и др.).

Устранение этиологических факторов (прекращение приема миелотоксических средств, влияния миелотоксических химических веществ, ионизирующей радиации, инфекции) может привести к восстановлению гранулопоэза.

2. Создание асептических условий для больного

Больные агранулоцитозом должны быть помещены в асептические условия (специальные боксы или палаты), необходимо предусмотреть кварцевание палат, ограничить посещение больных родственниками. Указанные мероприятия служат профилактикой развития инфекционных осложнений, которые очень часто принимают тяжелое течение и могут быть причиной смерти больных.

3. Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Профилактика инфекционных осложнений заключается в назначении миелотоксических антибиотиков.

При агранулоцитозе с количеством лейкоцитов до $1.5 \cdot 10^9/\text{л}$, как правило, антибактериальная терапия не назначается.

При количестве лейкоцитов в крови $0.75\text{--}1.0 \cdot 10^9/\text{л}$, а также при наличии у больного сахарного диабета, хронического пиелонефрита рекомендуется назначение 1-2 антибиотиков широкого спектра действия внутрь в средних терапевтических дозах.

При количестве лейкоцитов менее $1.0 \cdot 10^9/\text{л}$ даже при отсутствии инфекции назначаются 2-3 антибиотика широкого спектра действия внутривенно или внутримышечно (можно применить сочетание цефалоспоринов и аминогликозидов, к этой комбинации при необходимости можно добавить пенициллин).

При развитии инфекционных осложнений назначаются 2-3 антибиотика широкого спектра действия в максимальных дозах, нередко добавляются также перорально не реабсорбирующиеся антибиотики. (Подробно об антибиотиках см. гл. "Лечение острой пневмонии".)

Лечение проводится до выхода из агранулоцитоза. Во время лечения антибиотиками следует применять противогрибковые препараты-микостатики (нистатин, леворин и др.).

В комплексной терапии инфекционных осложнений при агранулоцитозе рекомендуются также применение внутривенно иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг однократно, внутривенное введение антистафилококковой плазмы 100-150 мл 1 раз в день в течение 4-5 дней.

4. Переливание лейкоцитарной массы

При резко выраженной лейкопении (при отсутствии антилейкоцитарных антител) некоторые гематологи рекомендуют переливание лейкоцитарной массы или размороженных лейкоцитов 2-3 раза в неделю до выхода из агранулоцитоза. Для предотвращения сенсibilизации больного перелитыми лейкоцитами и усугубления лейкопении надо подбирать лейкоцитарную массу с учетом совместимости с лейкоцитами больного по системе HLA-антигенов.

5. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоидные препараты применяются преимущественно при иммунном агранулоцитозе. Глюкокортикоиды стимулируют гранулоцитопоз и тормозят продукцию антилейкоцитарных антител. Применяется обычно *преднизолон* в суточной дозе от 40 до 100 мг до нормализации количества лейкоцитов с последующим постепенным снижением дозы.

6. Стимуляция лейкопоза

В комплексной терапии агранулоцитоза используются стимуляторы лейкопоза: *натрия нуклеинат* 5 мл 5% раствора 2 раза в день внутримышечно или внутрь по 0.2-0.4 г 3-5 раз в день; *лейкоген* 0.02 г 3 раза в день, *пентоксил* по 0.1-0.15 г 3-4 раза в день после еды. Курс лечения этими препаратами составляет 2-4 недели в зависимости от тяжести заболевания. В последние годы стали применять колониестимулирующие факторы *молграмостим*, *лейко-макс* 3-10 мкг/кг подкожно в течение 7-10 дней (см. гл. "Лечение гипопластических анемий").

7. Дезинтоксикационная терапия

При выраженной интоксикации проводится дезинтоксикационная терапия: внутривенно капельно вводят гемодез 400 мл 1 раз в день, 5% раствор глюкозы 500 мл, изотонический раствор натрия хлорида или раствор Рингера 0.5-1 л.

8. Лечение геморрагического синдрома

Купирование геморрагических явлений производится так же, как при гипопластической анемии (см. "Лечение гипопластической анемии").

Лечение порфирий

Порфирий — группа наследственных заболеваний, в основе которых лежат нарушения **порфиринового обмена**, ведущие к увеличению содержания в организме порфиринов или их предшественников.

Порфирины — промежуточные продукты синтеза гема (небелковой части гемоглобина). Они образуются из аминокислоты *глицина* и производного янтарной кислоты *сукцинилкоэнзима А*.

Порфирины синтезируются во всех клетках организма (это необходимо для синтеза цитохромов), однако наибольшее количество порфиринов образуется в костном мозге и печени. Нарушение синтеза порфиринов может наблюдаться как в **эритрокариотцах** костного мозга, так и в печени. В связи с этим все порфирий делят на 2 группы: *эритропоэтические* и *печеночные*.

Классификация порфирий:

1. Эритропоэтические порфирий:
 - 1.1. Эритропоэтическая уропорфирия.
 - 1.2. Эритропоэтическая протопорфирия.
 - 1.3. Эритропоэтическая копропорфирия.
2. Печеночные порфирий:
 - 2.1. Острая перемежающаяся порфирия.
 - 2.2. Наследственная печеночная копропорфирия.
 - 2.3. Копропротопорфирия (вариегатная порфирия).
 - 2.4. Честерская форма порфирий.
 - 2.5. Урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия).

1. Лечение эритропоэтических порфирий

1.1. Лечение эритропоэтической уропорфирии

В настоящее время не существует методов, позволяющих изменить нарушенный синтез порфиринов. При **эритропоэтической уропорфирии** может быть эффективна **спленэктомия**, она приводит к увеличению продолжительности жизни эритроцитов, при этом повышается уровень гемоглобина. В единицу времени из разрушенных эритроцитов освобождается меньше **уропорфирина**. Рекомендуется также переливание **эритроцитарной** массы.

1.2. Лечение эритропоэтической протопорфирии

Эффективных методов лечения нет. Основной метод терапии — защита от солнечного облучения (используются солнцезащитные кремы, шляпы, перчатки). Есть указания на эффективность морковного сока, каротина.

1.3. Лечение эритропоэтической копропорфирии

Лечение эритропоэтической копропорфирии не разработано.

2. Лечение печеночных порфирий

2.1. Лечение острой перемежающейся порфирий

Необходимо исключить употребление препаратов, приводящих к обострению болезни (барбитуратов, транквилизаторов, сульфаниламидов, анальгина, эстрогенов, фенобарбитала).

Назначаются *средства, уменьшающие выработку порфиринов*:

- внутривенное капельное введение больших доз *глюкозы* (до 200 г в сутки);
- *фосфаден* (аденозинмонофосфат) внутримышечно по 60 мг;
- *рибоксин* 0.2 г 3-4 раза в день.

Для лечения наиболее тяжелых форм применяется *плазмаферез*.

2.2. Лечение наследственной копропорфирии

Лечение аналогично лечению острой перемежающейся печеночной порфирий.

2.3. Лечение **вариегатной** порфирий

Лечение аналогично лечению острой перемежающейся порфирий.

2.4. Лечение **честерской формы** порфирий

Лечение аналогично лечению острой перемежающейся порфирий.

2.5. Лечение поздней кожной порфирий (**урокопропорфирии**)

Урокопропорфирия — наиболее частая форма печеночной порфирий. Основным методом лечения является применение *делагила*. Делагил вступает в комплекс с порфиринами и выводит их с мочой. Л. И. Идельсон (1987) рекомендует следующую методику лечения *делагилом*: по 0.125 г 2 раза в неделю в течение 2 недель,

затем по 0.125 г **через** день в течение 2 недель, затем по 0.125 г ежедневно в течение 1 месяца, далее по 0.125 г **2** раза в день в течение 1 месяца, потом по 0.25 г 2 раза в день в течение 4-5 месяцев.

Эффект **делагила** усиливается при сочетании его с *рибоксином* по 0.2 г 3 раза в день в течение 2-3 месяцев.

При отсутствии эффекта от лечения **делагилом** производятся кровопускания — каждые 10-14 дней по 500 мл. Курс лечения — 10-15 кровопусканий.

Лечение лейкозов

Лейкозы — опухоли кроветворной **ткани**, первично поражающие костный мозг. Лейкозы подразделяются на *острые* и *хронические*.

Острые лейкозы — это такие варианты лейкозов, при которых морфологический субстрат опухолевых разрастаний представлен недифференцированными или малодифференцированными (**бластными**) клетками крови.

Хронические лейкозы — это такие формы лейкозов, при которых морфологическим субстратом опухолевых (**лейкозных**) разрастаний являются более зрелые, чем бластные, клетки крови, достигшие определенного уровня **дифференцировки**.

Лечение острых лейкозов

Приводим *классификацию* острых лейкозов французско-американо-британской научной группы (**FAB-классификация**, 1980).

В соответствии с современными представлениями о разделении кроветворения на **миелоидное** и **лимфоидное** на уровне класса **полипотентных** клеток-предшественниц все формы острых лейкозов делятся на 2 большие **группы: лимфобластные** и **нелимфобластные**.

Острые лимфобластные лейкозы на основании иммунофенотипирования бластных клеток подразделяются следующим образом:

- Т-форма — составляет 15-25% всех форм **ОЛЛ**; мембраны **бластов** имеют маркеры **Т-клеток**;
- В-форма — составляет около 3-5% всех форм **ОЛЛ**; мембраны бластов имеют маркеры **В-клеток**;
- общий **ОЛЛ** — составляет около 60% всех форм **ОЛЛ**, бласты экспрессируют общий антиген **ОЛЛ** (call-антиген), но не имеют других антигенов, свойственных Т- или **В-клеточным** линиям;
- нуль-**ОЛЛ** — составляет около 10% всех форм **ОЛЛ**, лейкозные клетки не имеют ни В-, ни Т-маркеров и не экспрессируют общего антигена (call-антигена); выявляется лишь общий для **лимфоидной** популяции маркер — **пан-Т-антиген**;
- гибридные формы **ОЛЛ** — такой вариант острого лейкоза, при котором в лейкозных клетках одновременно присутствуют маркеры лимфоидной и **миелоидной** направленности. Эти формы составляют около 1-7% всех **ОЛЛ**.

Острые **нелимфобластные** лейкозы включают следующие формы:

- **M₁** — острый **миелобластный** лейкоз без признаков вызревания клеток (20% случаев);
- **M₂** — острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток (30% случаев);
- **M₃** — острый **промиелоцитарный** лейкоз (8% случаев);
- **M_{3м}** (подтип) — микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз (может быть идентифицирован только с помощью электронной микроскопии);
- **M₄** — острый **миеломонобластный** (миеломоноцитарный) лейкоз (28% случаев);
- **M₅** — острый **монобластный** (моноцитарный) лейкоз;
- **M_{5a}** (подтип) — без созревания клеток;
- **M_{5b}** (подтип) — с частичным созреванием клеток (10% случаев);
- **M₆** — острый **эритромиелоз** (4% случаев);
- **M₇** — **мегакариоцитарный** лейкоз;
- **МО** — острый недифференцированный лейкоз.

По **ФАБ-классификации** кроме **лимфобластных** и **нелимфобластных** острых лейкозов выделяют также **миелодиспластический синдром** (см. ниже).

Лечебная программа при остром лейкозе:

1. Лечебный режим.
2. Цитостатическая терапия.
3. Дезинтоксикационная терапия.
4. Предотвращение синдрома **бластного** лизиса.
5. Иммунотерапия.
6. Трансплантация костного мозга.
7. Лечение инфекционных осложнений.
8. Лечение анемии.
9. Лечение геморрагического синдрома.
10. Лечение цитостатической болезни.

1. Лечебный режим

Больной острым лейкозом должен быть госпитализирован в специализированное гематологическое отделение, где производится верификация диагноза, уточнение варианта острого лейкоза, осуществляется программная **цитостатическая** терапия. В связи с выраженной интоксикацией, общей слабостью, высокой температурой тела больной нуждается в постельном режиме, внимательном и тщательном уходе, в том числе и за полостью рта.

По мере улучшения общего состояния режим больного расширяется. Чрезвычайно важно, особенно в периоде до достижения ремиссии, пребывание в асептической палате, ограничение посещений больного родственниками в целях предупреждения его инфицирования.

Питание больного должно быть высококалорийным, обогащенным витаминами, микроэлементами.

2. Цитостатическая терапия

Цель современной терапии острых лейкозов — излечение. Наиболее эффективные программы цитостатической терапии последних лет позволяют у 20-50% больных острыми лейкозами добиваться выздоровления (А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, Т. В. Сеницына, 1992).

Приступать к цитостатической терапии можно только после установления точного диагноза острого лейкоза и цитохимической идентификации основных форм острого лейкоза. Критерием диагноза острого лейкоза является обнаружение в костном мозге 30% и более **бластных** клеток. При количестве **бластов** в костном мозге менее 30% речь идет о малопроцентном лейкозе (варианте **миелодиспластического синдрома** — см. далее).

Цитохимические маркерные реакции позволяют выделить прежде всего два основных варианта острого лейкоза — **острый лимфобластный** и **острый нелимфобластный**, которые отличаются различными **цитостатическими** программами. Для лимфобластного лейкоза характерна положительная цитохимическая реакция на гликоген, причем он располагается в бластах в виде **глыбок** или гранул. **Миелобластный** лейкоз характеризуется обнаружением в бластах **миелопероксидазы** и **липидов**.

Цитостатические средства угнетают безудержное разрастание патологического клона клеток, утративших способность к дифференцировке и созреванию, и приводят к искоренению (**эрадикации**) лейкозных клеток.

Применяются следующие группы **цитостатических** средств.

2.1. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды тормозят процессы пролиферации, особенно в лимфоидных клетках, обладают протекторным действием по отношению к нормальным родоначальным элементам, задерживая их в фазе G₀ клеточного цикла. Оказывают дезинтоксикационное, гемостатическое действие в результате уменьшения сосудистой проницаемости, поддерживают тонус сосудов. Применяются следующие препараты: **преднизолон** (таблетки по 0.005 г; ампулы по 0.03 г в 1 мл); **триамцинолон** (кенакорт, полкортолон) — таблетки по 0.004 г; **дексаметазон** (таблетки по 0.0005 г; ампулы по 4 мг в 1 мл); **урбазон (метилпреднизолон)** — таблетки по 0.004 г; **гидрокортизон** (ампулы по 125 мг).

При лечении глюкокортикоидными средствами возможно развитие следующих побочных эффектов: кушингоидного синдрома; задержки натрия и воды; выведения из организма калия; остеопороза; стероидного сахарного диабета; язвы желудка или 12-перстной кишки; фурункулеза; гипертрихоза.

2.2. Антиметаболиты

Антиметаболиты вступают в конкурентные отношения с предшественниками нуклеиновых кислот, что приводит к нарушению синтеза и жизнедеятельности лейкозных клеток.

6-Меркаптопурин — антипуриновый метаболит, препятствует превращению гипоксантина в ксантин. Выпускается в таблетках по 0.05 г, при лечении препаратом возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, токсический гепатит.

Тиогуанин (ланвис) — действует аналогично 6-меркаптопурину, выпускается в таблетках по 0.04 г; возможны те же побочные эффекты, что при лечении 6-меркаптопурином.

Метотрексат (аметоптерин) — подавляет активность фолат-редуктазы и нарушает превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Выпускается в таблетках по 2.5 и 5 мг и в ампулах, содержащих по 5 мг препарата. Возможные побочные эффекты: изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развитие токсического гепатита.

Цитозин-арабинозид (цитозар, алексан, цитарабин, ага-С, арацитидин, CAP) — антипиримидиновый антиметаболит, блокирует синтез ДНК в результате нарушения превращения цитидина в дезоксицитин. Выпускается в ампулах, содержащих 40, 100 и 500 мг препарата. Возможные побочные эффекты: диспептические расстройства, токсический гепатит.

Циклотидин — синтетический аналог ага-С, но выводится из организма более медленно, выпускается в ампулах по 500 мг.

5-Азациитидин (5-азациитозин) — аналог цитидина, включается в синтез нуклеиновых кислот и белка и нарушает его. Выпускается в ампулах, содержащих 100 мг препарата. Возможные побочные

эффекты: артериальная гипотензия, головокружение, острые боли в околоушной железе, слюнотечение, тошнота, рвота.

2.3. Растительные алкалоиды — антимиотические средства

Растительные алкалоиды избирательно блокируют митоз в стадии **метафазы**, являясь антимиотическими ядами; задерживают рост злокачественных лейкозных клеток; получены из растения *Vinca rosea*.

Винкристин (онковин, СР) — выпускается в ампулах, содержащих 0,5 и 1 мг препарата, вводится внутривенно. Возможные побочные эффекты: периферические нейропатии, **винкрестиновые энтеропатии**; облысение.

Винбластин (розевин, веблан, велба) — выпускается в ампулах, содержащих 5 мг препарата. Побочные эффекты те же, что и у винкристина.

Виндезин (эльдизин) — выпускается во флаконах по 1,4 и 5 мг. Возможные побочные эффекты: парестезии, миалгии, алопеция, миелодепрессия.

2.4. Алкилирующие соединения

Алкилирующие соединения благодаря легко освобождающейся валентности у углеродного атома углеводородной цепи способны взаимодействовать с нуклеофильными группами, нарушая синтез ДНК и РНК лейкозных клеток.

Циклофосфан (циклофосфамид, эндоксан, цитоксан, СТХ, клафен, инокал, процитоксмитоксан, **сендоксан**) — выпускается в таблетках по 0,05 г и в ампулах по 0,2 г; вводится внутривенно, внутримышечно, принимается внутрь. Возможные побочные эффекты: облысение, циститы, иммуносупрессия, поражение половых желез, фиброз легких.

Метил-ГАГ (метилглюксальдигуанил-гидрозон) — выпускается в ампулах по 0,2 г, вводится внутривенно. Возможные побочные эффекты: изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, облысение.

Фопурин (имфопуран) — выпускается в ампулах по 20 и 40 мг, вводится внутривенно, внутримышечно. Побочные эффекты те же, что у метил-ГАГ.

Спиробромин — выпускается во флаконах по 100 мг, вводится только внутривенно. Обладает селективным действием на опухолевые клетки, воздействуя непосредственно на хромосомный аппарат, подавляет синтез ДНК. Эффективен в схемах с лучевой терапией. Возможные побочные эффекты: парестезии, тахикардия, лейкопения, тошнота, анорексия.

2.5. Производные нитрозомочевины

Производные нитрозомочевины имеют механизм действия, близкий к механизму действия **алкилирующих** соединений. Препараты этой группы растворяются в жирах, проникают через гематоэнцефалический барьер.

BCNU (карисцетин, нитрумон, кармустин, 1,3-бис-2хлорэтил-1-нитрозомочевина) — выпускается в ампулах по 0.1 г, вводится внутривенно.

CCNU (ломустин, белюстин, семустин, метил CC, 1,2-хлорэтил-3-циклогексил-1-нитрозомочевина) — выпускается в ампулах по 0.1 г, вводится внутривенно.

При лечении препаратами нитрозомочевины возможны тошнота, рвота, лейко-и тромбоцитопении.

2.6. Противоопухолевые антибиотики

Противоопухолевые антибиотики ингибируют рост лейкозных клеток, подавляя синтез ДНК и РНК, что связано с нарушением матричной активности ДНК в системах ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

Рубимицин (рубидомицин, дауномицин, даунорубицин, рубидазон, зорубицин, церубидин) — подавляет синтез ДНК и РНК, действует преимущественно на G_2 -фазу и в меньшей степени на другие фазы клеточного цикла. Выпускается в ампулах по 20, 40 мг, вводится только внутривенно. Возможны побочные эффекты: панцитопения, поражения (изъязвления) желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы (развитие сердечной недостаточности, аритмия).

Карминомицин (карубицин) — выпускается в ампулах по 5 мг, вводится только внутривенно.

Акларубицин (аклакур, изорубицин) — выпускается в ампулах по 20 мг, вводится внутривенно.

Адриамицин (адриабластин, АДМ, доксорубицин) — выпускается в ампулах по 5 мг, вводится внутривенно. Адриамицин оказывает антимиотическое и антипролиферативное действие, ингибируя профазу в малых дозах и блокируя митоз клеток в целом — в больших. Синхронизированные клетки более чувствительны к адриамицину в S- и G_2 -фазах. Отрицательное свойство адриамицина — выраженная кардиотоксичность, стоматиты, облысение.

Фарморубицин (эпирубицин) — выпускается в ампулах по 10 и 50 мг, вводится внутривенно. Может вызвать тошноту, рвоту, алопецию, миелодепрессию, повышение температуры тела.

2.7. Ферменты

L-аспарагиназа (краснитин, лейназа, кридолаза, эльсиар) — выпускается в ампулах по 3000 МЕ, вводится внутривенно по 6000-8000 МЕ/м². Препарат разлагает аспарагин на аспарагиновую

кислоту и аммоний и лишает лейкозные клетки необходимой для их метаболизма незаменимой кислоты, что ведет к их гибели. L-аспарагиназа создает блок в G₁/S-фазе. Препарат получают из культуры кишечной палочки. Возможные побочные эффекты: аллергические реакции, гепатотоксичность, острые панкреатиты, психозы, лихорадка, похудание.

Тенипозид (этапозид, вепезид) — полусинтетическое производное подофилактоксина, экстрагируемого из растения мандрагоры, блокирует лейкозные клетки в фазах S и G₂, тормозит их вступление в митоз, ингибирует фермент **топоизомеразу-II** ядра клетки, нарушает стабильность ДНК. Выпускается в ампулах по 5 мл 2% раствора, вводится внутривенно. Возможны побочные эффекты: алопеция, стоматит, диспептические расстройства, лихорадка, миелосупрессия.

2.8. Антракиноны

Амсакрин (АМСА) — выпускается в ампулах по 50 мг, нарушает жизнедеятельность лейкозных клеток, фазовонеспецифичен. Вводится внутривенно капельно в дозе 120-200 мг/кг в 500 мл 5% раствора глюкозы. Побочные эффекты: диспептические явления, эзофагиты, гипербилирубинемия.

Программы цитостатической терапии острых лейкозов разработаны с учетом влияния препаратов на фазы клеточного цикла.

Известно, что пролиферирующие, т.е. способные к делению клетки последовательно проходят фазы митотического или клеточного цикла. Фаза митоза характеризуется расхождением хромосом, образованием двух дочерних клеток, занимает 1% времени всего митотического цикла (0.5-0.8 ч). На эту фазу оказывает влияние винкристин (винбластин).

Постмитотическая фаза (G₁) отражает период стабилизации, отсутствия интенсивного метаболизма нуклеиновых кислот, но сохранения белкового синтеза. В этой фазе оказывают воздействие преднизолон, метотрексат.

Фаза синтеза S длится 12-20 ч, в этой фазе происходит синтез ДНК клетки. В этой фазе действуют метотрексат, 6-меркаптопурин, рубомицин, цитозар, препараты нитрозомочевины.

Премитотическая фаза (G₂) продолжается около 2 ч, в этой фазе клетка содержит тетраплоидное количество ДНК и готова к делению. На эту фазу влияет циклофосфамид.

Общая длительность митотического цикла лейкозных клеток составляет 80 ч.

Цитостатические средства в зависимости от влияния на фазы митотического цикла можно разделить на 2 группы:

- препараты, действующие специфически на клеточный цикл (**циклоспецифичные**). Они влияют на одну или несколько фаз митоза. Цитозин-арабинозид, препараты нитрозомочевины

ингибируют S-фазу митоза; **6-меркаптопурин**, **винбластин**, **винкристин**, **метотрексат** оказывают **ингибирующее** влияние более, чем на одну фазу митоза;

- препараты, оказывающие влияние на **лейкозные** клетки независимо от фазы митоза (**нециклоспецифичные**). Эти вещества нарушают структуру ДНК клетки в любой фазе клеточного цикла. К этой группе относятся преимущественно **алкилирующие** соединения.

Глюкокортикоиды влияют на **бластные** клетки в фазе G_1 и в начале стадии синтеза ДНК, способствуют накоплению клеток в этой фазе, создают благоприятные условия для более эффективного действия 6-меркаптопурина и **метотрексата**, активных в фазе S.

Винкристин уничтожает лейкозные клетки в фазе митоза. Часто вводить этот препарат нельзя, что объясняется следующими обстоятельствами. Фаза митоза длится не больше часа (именно в этой фазе уничтожает лейкозные клетки винкристин), весь митотический цикл составляет около 3 сут. Если в фазе митоза не будет **лейкозных** клеток, то винкристин подействует на здоровые клетки. Так как концентрация винкрестина сохраняется в течение 3 сут., то оптимальные сроки введения его — 1 раз в неделю.

При комбинированном применении препаратов, действующих на разные фазы цикла — **глюкокортикоидов** (G_1), **6-меркаптопурина** и **метотрексата** (S), **винкрестина** (M) достигается массированное воздействие на все **пролиферирующие** лейкозные клетки.

Все цитостатические препараты, кроме глюкокортикоидов и **L-аспарагиназы**, не обладают избирательностью действия, вследствие чего их влияние на лейкозные и нормальные стволовые клетки одинаково. Нормальные клетки костного мозга имеют меньшую продолжительность митотического цикла по сравнению с лейкозными и быстрее вступают в митотический цикл фазы покоя. В связи с вышеизложенным цитостатические средства оказывают **противолейкозное** действие, а не **полное апластическое**.

Установлено, что в митотическом цикле участвует лишь **пролиферирующая** субпопуляция лейкозных клеток (при остром лейкозе имеются две субпопуляции клеток: пролиферирующая и непролиферирующая). Для повторного вхождения клеток непролиферирующей субпопуляции в митотический цикл требуется 11 сут. Этот интервал времени определяет перерывы между циклами цитостатической терапии.

Препараты при остром лейкозе комбинируют с учетом влияния на фазы цикла — **синхронизирующая** терапия. Вначале применяется цитостатик, блокирующий клетки в определенной стадии цикла, в этой фазе блока клетки накапливаются, затем они переходят в другую фазу и подключается препарат, уничтожающий накопившиеся в большом количестве клетки.

Цитостатическая терапия острого лейкоза предусматривает следующие этапы:

- индукция ремиссии;
- консолидация ремиссии;
- профилактика нейрорлейкемии;
- терапия поддержания ремиссии.

Методика программного цитостатического лечения острого лейкоза приводится в описании А. И. Воробьева, М. Д. Бриллиант, Т. В. Сеницыной (1992).

Лечение острого лимфобластного и острого недифференцированного лейкоза (у взрослых)

Индукция ремиссии

Для индукции ремиссии острого лимфобластного и острого недифференцированного лейкоза у взрослых используются либо 8-недельная "двухфазная" программа (Hoelzer et al., 1988) либо программа с 4-6-недельной индукцией (Linker, 1987).

А. Индукция ремиссии по 8-недельной двухфазной программе.

Первая 4-недельная фаза включает 4 препарата: **винкристин**, **преднизолон**, **L-аспарагиназу**, **рубомидин**.

Винкристин — вводится внутривенно в дозе 1.5 мг/м^2 1 раз в неделю на протяжении 4 недель (в 1-, 8-, 15-, 22-й дни).

Преднизолон — принимается 40 мг/м^2 внутрь (доза делится на 3 приема) в течение 28 дней с постепенной отменой на протяжении следующих 7 дней.

Рубомидин — вводится шприцем внутривенно струйно или капельно в течение 1 ч в дозе 25 мг/м^2 1 раз в неделю в те же дни, что и винкристин (1-, 8-, 15-, 22-й день).

L-аспарагиназа — вводится внутривенно в дозе 6000 ЕД/м^2 с 15-го по 28-й день (т.е. 14 дней подряд).

Вторая 4-недельная фаза индукции ремиссии начинается с введения **циклофосфамида** внутривенно в дозе 650 мг/м^2 на 29-й день программы, а затем препарат вводится на 43-й и 57-й дни индукции (счет идет от 1-го дня введения винкристина).

Цитозар в дозе 75 мг/м^2 в день вводится внутривенно или подкожно (если после первой фазы достигнута ремиссия и нет агранулоцитоза и тромбоцитопении) в течение 4 дней каждой из 4 недель: в 31-34-й, 38-41-й, 45-48-й, 52-55-й дни.

6-Меркаптопурин назначается в дозе 60 мг/м^2 поверхности тела в таблетках ежедневно с 29-го по 57-й день (28 дней).

Терапия в стадии ремиссии для взрослых по этой программе включает и этап консолидации, и терапию поддержания.

Терапия поддержания начинается через неделю после 2-й фазы индукции (10-я неделя программы) с приема 6-меркаптопурина в дозе 60 мг/м^2 в таблетках ежедневно с 29-го по 57-й день и метотрексата в дозе 20 мг/м^2 1 раз в неделю в таблетках в 31-, 38-, 45-, 52-й дни.

Затем начинается "двухфазная" 6-недельная *консолидация*.

В 1-ю фазу ее применяются: винкристин в дозе 1.5 мг/м^2 внутривенно в 1-, 8-, 15-, 22-й дни; дексаметазон в дозе 10 мг/м^2 в таблетках с 1-го по 28-й день (если нет дексаметазона, то применяют преднизолон в той же дозе, что и в 1-ю фазу индукции ремиссии); адриамицин в дозе 25 мг/м^2 внутривенно в 1-, 8-, 15-, 22-й дни.

С 29-го дня начинается 2-я 2-недельная фаза консолидации введением циклофосфана в дозе 650 мг/м^2 внутривенно. Затем назначают цитозар в дозе 75 мг/м^2 подкожно на 31-34-й, 38-41-й дни (т.е. по 4 дня каждой из 2 недель), параллельно 14 дней этой фазы (с 29-го по 42-й день) — тиогуанин в дозе 60 мг/м^2 ежедневно в таблетках или 6-меркаптопурин в дозе 40 мг/м^2 ежедневно.

У взрослых больных с острым лимфобластным или недифференцированным лейкозом, имеющих факторы риска (возраст старше 35 лет, исходный уровень лейкоцитов более 30,000 в 1 мкл крови и иммунологический нулевой тип острого лимфобластного лейкоза), программа усиливается. В 1-ю фазу индукции ремиссии рубомицин вводится в дозе 45 мг/м^2 . Кроме того, дополнительно на 12-й и 16-й неделях (от начала программы), на 20-й и 26-й неделях для группы риска проводится 5-дневный (с 1-го по 5-й дни недели) курс введения цитозара в дозе 75 мг/м^2 внутривенно и тенипозид в дозе 60 мг/м^2 внутривенно капельно (в течение 1 ч).

Терапия поддержания по этой и 8-недельной "двухфазной" программе состоит из ежедневного приема внутрь 6-меркаптопурина в дозе 60 мг/м^2 и метотрексата, назначаемого в дозе 20 мг/м^2 1 раз в неделю (внутри или внутривенно).

При лечении длительностью 5 лет в стадии ремиссии целесообразно проводить каждые полгода в качестве *реиндукции* 6-недельные курсы, подобные курсу консолидации данной программы.

В. Вторая программа *индукции ремиссии* острого лимфобластного и недифференцированного лейкоза имеет 4-6-недельную длительность и включает винкристин, преднизолон, L-аспарагиназу.

Винкристин вводится в дозе 2 мг внутривенно в 1-, 8-, 15-, 22-й дни; преднизолон назначается внутрь по 60 мг/м^2 ежедневно с 1-го по 28-й день; рубомицин вводится в дозе 50 мг/м^2 внутривенно шприцем (или капельно в течение 1 часа) в 1-, 2-, 3-й дни; L-аспарагиназа — в дозе 6000 ЕД/м^2 внутривенно на 17-28-й день.

Если в миелограмме, полученной на 14-й день индукции ремиссии, обнаруживают более 5% бластов, на 15-й день индукции вводится рубомицин в дозе 60 мг/м^2 внутривенно. Пункция кост-

ного мозга повторяется на 28-й день и, если в **пунктате** содержится более 5% бластов, период индукции ремиссии, включающий 4 препарата, продолжается еще 2 недели. При этом винкристин в дозе 2 мг вводится внутривенно на 29-й, 36-й дни (считая с 1-го дня введения винкристина); преднизолон назначается в дозе 60 мг/м² в день внутрь с 29-го по 42-й день; рубомицин в дозе 50 мг/м² вводится внутривенно на 29-й и 30-й дни, L-аспарагиназа в дозе 6000 ЕД/м² внутривенно с 29-го по 35-й дни.

Терапия в стадии ремиссии по данной программе включает этап *консолидации* и этап *поддерживания* ремиссии.

Консолидация начинается после повышения уровня **гранулоцитов** до $1 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и состоит из 9 циклов.

Циклы 1-, 3-, 5-, 7-й проводятся по схеме:

- Рубомицин — 50 мг/м² внутривенно в 1-й, 2-й дни;
- Винкристин — 2 мг внутривенно в 1-й, 8-й дни;
- Преднизолон — 60 мг/м² внутрь в 1-14-й дни;
- L-аспарагиназа — 12 тыс. ЕД/м² внутривенно или внутримышечно во 2-, 4-, 7-, 9-, 11-, 14-й дни.

Циклы 2-, 4-, 6-, 8-й состоят из введения **тенипозид** в дозе 165 мг/м² внутривенно (в течение 1 ч) в 1, 4, 8, 11-й дни (т.е. 2 раза в неделю) и цитозара, который вводится в дозе 300 мг/м² внутривенно в те же, что и **тенипозид**, дни вслед за ним (в течение 30 мин-1 ч).

Цикл 9-й состоит из введения **метотрексата** в дозе 690 мг/м² внутривенно в течение 42 ч. После окончания введения метотрексата начинается введение лейковорина в дозе 15 мг/м² каждые 6 ч, всего 12 раз внутривенно или внутримышечно.

Циклы консолидации проводятся примерно каждый месяц, длительность интервала между ними определяется повышением уровня **гранулоцитов** до $1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов до $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Терапия поддерживания включает 6-меркаптопурин — 75 мг/м², назначаемый ежедневно в таблетках, и **метотрексат** в дозе 20 мг/м² — 1 раз в неделю в таблетках.

При 5-летней длительности терапии в ремиссии каждые 3 месяца целесообразно повторять один из циклов консолидации (поочередно).

С. Альтернативный вариант программного лечения острого лимфобластного лейкоза (программа США L-10M, Schauer, 1984).

Индукция ремиссии

Винкристин — 2 мг вводится внутривенно шприцем в 1-, 8-, 15-, 22-, 29-й дни.

Преднизолон — 60 мг/м² применяется внутрь ежедневно в течение 5 недель с последующей отменой за 1 неделю.

Адриабластин — 20 мг/м² вводится внутривенно шприцем в 17-, 18-, 19-й дни.

Больным с исходным гиперлейкоцитозом (≥ 20 тыс. в 1 мкл) на 36-й день курса дополнительно вводятся внутривенно циклофосфан 600 мг/м² и адриабластин 30 мг/м².

Консолидация ремиссии начинается через 7-10 дней после окончания индукции ремиссии, когда начинается подъем лейкоцитов до 2500 и выше и тромбоцитов до 100 тыс. и выше.

Метотрексат — 15 мг/м² вводится шприцем 5 дней (1-5-й, 36-40-й, 71-75-й дни).

Цитозар — 200 мг/м² вводится внутривенно капельно 5 дней (одновременно с метотрексатом, в те же дни).

Тиогуанин — применяется по 120 мг/м² внутрь каждые 12 ч 6 дней (15-20-, 50-55-, 57-61-й дни) или 6-меркаптопурин — внутрь по 100 мг/м² в те же дни, что и тиогуанин.

Цитозар — по 150 мг/м² вводится внутривенно шприцем каждые 12 ч 6 дней (параллельно 6-меркаптопурин в те же дни).

Винкристин — 1.4 мг/м² (максимально 2 мг) вводится внутривенно шприцем в 50-й и 57-й дни.

Преднизолон — применяется по 60 мг/м² внутрь в 50-56-й дни с резкой отменой.

Л-аспарагиназа — 20 тыс. ЕД/м² вводится внутривенно капельно 3 раза в неделю, с 99-го дня в течение 2 недель (т.е. 6 доз).

Циклофосфан — 1200 мг/м² вводится внутривенно шприцем или капельно на 110-й день.

Перерыв — в среднем 2 недели (после подъема уровня лейкоцитов выше 2500 и тромбоцитов выше 100 тыс. в 1 мкл).

Поддерживающая терапия в ремиссии

Винкристин — 1 мг/м² (максимум 2 мг) вводится внутривенно шприцем 1-, 8-, 78-, 85-й дни.

Преднизолон — применяется по 90 мг/м² внутрь в 1-7-й и 78-84-й дни.

Адриабластин — 20 мг/м² вводится внутривенно шприцем в 15-, 16-, 17-й дни.

6-Меркаптопурин — применяется по 90 мг/м² внутрь, ежедневно в 36-65-й дни и 106-134-й дни.

Метотрексат — применяется по 20 мг/м² внутрь в 43-, 50-, 57-, 64-, 113-, 120-, 127-, 134-й дни.

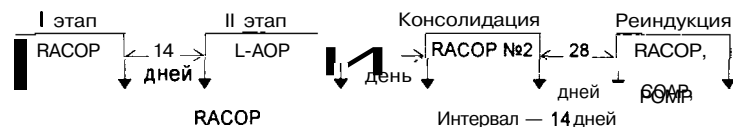
Циклофосфан — 800 мг/м² вводится внутривенно шприцем на 91-й день.

VCNU (белюстин) — применяется по 80 мг/м² внутрь на 91-й день.

Перерыв — 21 неделя.

Поддерживающая терапия проводится постоянно (в течение 3 лет).

Индукция ремиссии



RACOP

Препарат	Доза, мг/м ²	Дни						
		1	2	3	4	5	6	7
Rubomycin	45							
Cytosar	120							
Cyclophosphan	400							
Oncovin	1.4							
Prednisolon	40							

Интервал 15 мес с чередованием курсов
Продолжительность лечения — 3 года

L-AOP

Препарат	Доза /мг	Дни									
		СП	3	4	5	6	7	8	9	10	
L-asparaginase	6000 ME										
Oncovin	1.4 мг										
Prednisolon	40 мг										

Рис. 3. Схема и состав программы RACOP - L-AOP.

Данный протокол предусматривает в качестве профилактики нейрорлейкемии использование только метотрексата в дозе 6 мг/м², который вводится интратекально:

- в период индукции ремиссии в 3-, 5-, 15-, 17-, 34-, 36-й дни;
- в период консолидации в 15-, 17-, 57-, 59-й дни;
- в период поддерживающей терапии в 36-, 38-, 106-, 108-й дни ее первого цикла.

При лечении больных острым лимфобластным лейкозом с повышенным риском (гиперлейкоцитоз, массивная инфильтрация лимфоидных органов, Rh-позитивный острый лимфолейкоз, билинейный острый лимфолейкоз, несущий одновременно лимфоидные и миелоидные маркеры) можно использовать программу RACOP-LAOP (В. Г. Исаев и соавт., 1992) (рис. 3).

Она позволяет добиться ремиссии у 75% больных. Ее интенсивность соответствует программе терапии прогностически неблагоприятных форм.

Лечение острого нелимфобластного лейкоза

Индукция ремиссии при остром нелимфобластном лейкозе вызывается комбинированными программами, основу которых составляют цитозар и рубомицин.

Используются следующие программы лечения острых нелимфобластных лейкозов.

А. Программа "7 + 3"

Индукция ремиссии

Для индукции ремиссии используется **цитозар** в дозе 100 мг/м² в день (при инфузионном непрерывном введении) внутривенно в течение 7 дней или в дозе 100 мг/м² каждые 12 ч шприцем в течение 7 дней; **рубомидин** в дозе 45 мг/м² (для лиц моложе 60 лет) или 30 мг/м² (для лиц старше 60 лет) внутривенно в течение 3 дней.

При получении эффекта терапии, который может быть расценен как "улучшение" или как "частичный", курс индукции по схеме "7 + 3" повторяется. В случае отсутствия ремиссии после 2 курсов индукции или при полном отсутствии эффекта после 1-го курса больной может быть переведен на другую схему индукции или на схему для лечения резистентных форм и рецидивов острого нелимфобластного лейкоза (см. далее). Курс индукции по схеме "7 + 3" повторяется и при достижении фазы ремиссии.

За курсами индукции (не менее 2 курсов) следует курс *консолидации ремиссии*.

Консолидация проводится по схеме "7 + 3", как и индукция, или по одной из схем, предназначенных для резистентных форм и рецидивов острого нелимфобластного лейкоза (см. далее).

Терапия *поддерживания*, следующая за курсом консолидации, проводится по схеме, описанной ниже.

В. Программа "7 + 3" или "10 + 3" с непрерывным введением рубомидина

Эта программа (Preisler, Raza, 1989) включает 7- или 10-дневное введение **цитозара**. Вопрос о длительности введения цитозара решается по результатам пункции костного мозга, которая производится на 6-й день индукции, если **бласты** исчезли из крови или их менее 5% в крови. Если в костном мозге в это время их более 10% и в крови менее 5%, введение цитозара продолжается до 10 дней. Препарат вводится в дозе 100 мг/м² в сутки внутривенно; **рубомидин** — в дозе 50 мг/м²/сут непрерывно в 1-, 2- и 3-й дни.

Для достижения ремиссии курс может быть повторен дважды. При отсутствии ремиссии проводится терапия индукции по программе **ТАД 9** (см. ниже) или по **схемам**, рекомендуемым для резистентных форм и рецидивов острого нелимфобластного лейкоза (см. ниже). В случае достижения полной ремиссии после первого курса данной программы курс повторяется по схеме "7 + 3" с длительным приемом рубомидина.

Консолидация ремиссии проводится тремя курсами.

Первый курс консолидации проводится по той же схеме, что и курс индукции ремиссии (по программе **В**), но цитозар вводится

в дозе 100 мг/м^2 в день непрерывно в течение 7 дней или по 100 мг/м^2 каждые 12 ч 7 дней, а рубомицин — так же, как в программе В, т.е. по 50 мг/м^2 в день непрерывно в 1-, 2- и 3-й дни.

Второй курс консолидации проводится с помощью цитозара, вводимого в дозе 3 г/м^2 каждые 12 ч в день для лиц моложе 50 лет и 2 г/м^2 каждые 12 ч в день для лиц старше 50 лет в течение 3 дней.

Третий курс консолидации проводится так же, как первый.

Интервал между курсами консолидации зависит от восстановления **гранулоцитов** до $1 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Терапия *поддерживания* ремиссии проводится по общей для всех программ схеме (см. ниже).

С. Программа ТАД 9

Программа ТАД 9 состоит из *тиогуанина*, *арабинозы* (цитозара, *алексана*), *дауномицина* (рубомицина) (Buchener, 1989).

По этой программе лечение начинается с цитозара, который вводится в дозе 100 мг/м^2 в день внутривенно непрерывно в 1-й и 2-й дни и по 100 мг/м^2 каждые 12 ч (30 мин введения) с 3-го по 8-й день (или все 8 дней по 100 мг/м^2 каждые 12 ч); рубомицин в дозе 60 мг/м^2 внутривенно шприцем в 3-, 4-, 5-й дни; тиогуанин — 200 мг/м^2 в день в 3-9-й дни (или 6-меркаптопурин в дозе, равной $2/3$ дозы тиогуанина).

Индукция ремиссии состоит из двух курсов ТАД 9 ("двойная" индукция).

Если ремиссия достигается после двух курсов ТАД 9, проводится третий индукционный курс

Консолидация ремиссии проводится в виде курса ТАД 9.

Терапия *поддерживания* — общая для всех четырех программ индукции острого нелимфобластного лейкоза.

Д. Программа ААТ

Индукция ремиссии по программе ААТ включает *амсакрин* (AMSA), *цитозар* (арабиноза) и *тиогуанин*.

Амсакрин вводится в дозе 200 мг/м^2 в день внутривенно капельно (в течение 3 дней), цитозар — 200 мг/м^2 в день внутривенно в течение 5 дней непрерывно или по 200 мг/м^2 каждые 12 ч шприцем 5 дней, тиогуанин назначается в дозе 100 мг/м^2 каждые 12 ч 5 дней. Курс индукции повторяется дважды, если первый привел не к ремиссии, а лишь к улучшению.

Консолидация ремиссии состоит из двух курсов, проводимых по такой же схеме ААТ, что и схема индукции.

К терапии поддерживания может быть добавлен цикл ААТ с **половинной** дозой амсакрина 100 мг/м^2 в день.

Терапия поддерживания ремиссии при остром нелимфобластном лейкозе проводится одинаково для всех четырех программ. Эта терапия состоит из ежемесячного 5-дневного введения цитозара в дозе 100 мг/м^2 каждые 12 ч подкожно, к которому в один из дней пятидневки добавляют поочередно (интервал между курсами

3 недели от последнего дня введения **цитозара**) **циклофосфан** в дозе 1000 мг/м^2 (на 3-й день введения цитозара), либо **рубомидин** по 45 мг/м^2 (на 3-й и 4-й дни введения цитозара), либо **тиогуанин** (или **6-меркаптопурин** — $2/3$ дозы **тиогуанина**) в дозе 100 мг/м^2 каждые 12 ч в таблетках 5 дней, либо **CCNU** в дозе 75 мг/м^2 в капсулах в 1-й день введения цитозара. В 4-й программе один из циклов поддержания может быть проведен с добавлением к цитозару **AMSA** в дозе 90 мг/м^2 внутривенно **капельно** в 3-й и 4-й дни курса.

В случае глубокой **цитопении**, возникающей при проведении двух последовательных 5-дневных курсов поддержания ремиссии **цитозаром** в сочетании с одним из названных препаратов, в дальнейшем эта терапия проводится с уменьшением дозы **цитостатиков** вдвое.

*Схемы **цитостатической** терапии, применяемой для индукции и консолидации ремиссии у больных резистентными формами острого **нелимфобластного** лейкоза в и в стадии рецидива.*

Резистентные формы нелимфобластного лейкоза:

- "вторичные" лейкозы, возникающие у больных, которые получали **цитостатики**, облучение в связи с другими видами опухолевых и неопухолевых процессов;
- острый нелимфобластный лейкоз, начинающийся как мало-процентный острый лейкоз (**бластов** в костном мозге менее 30%);
- случаи острого нелимфобластного лейкоза, при которых не удается добиться ремиссии, когда проводят лечение по **одной** из приведенных выше 4 программ.

Основой лечения резистентных форм острого нелимфобластного лейкоза является **цитозар**, назначаемый в высокой дозе: 3 г/м^2 каждые 12 ч 4-6 дней (8-12 доз). Препарат вводят внутривенно в течение 1-3 ч.

Если лечение цитозаром в высоких дозах оказывается неэффективным, высокие дозы цитозара назначают в сочетании с **L-аспарагиназой**, **рубомидином**, **амсакрином**, **вепезидом**, **идарубицином**, **митоксантроном**.

- L-аспарагиназа, добавляемая к высоким дозам цитозара, назначается в дозе $100,000 \text{ ЕД/м}^2$ внутривенно с интервалом 4 ч после последней дозы цитозара 2 последующих дня;
- рубомидин, добавляемый к высоким дозам цитозара, вводится в дозе 30 г/м^2 внутривенно шприцем на 7-, 8-, 9-й дни при 6 днях введения цитозара или на 5-, 6-, 7-й дни, если цитозар вводится 4 дня;
- амсакрин вводится в дозе от 120 до 200 мг/м^2 внутривенно **капельно** 3 дня после введения больших доз цитозара;

- **вепезид (этопозид)** назначается в сочетании с высокими дозами цитозара, вводится в дозе 100 мг/м^2 (инфузия в течение 1 ч после цитозара);
- **идарубицин** (препарат антрациклинового ряда) назначается внутрь или внутривенно в дозе 8 мг/м^2 в течение 5 дней (1-5-й дни) в сочетании с высокими дозами цитозара, который вводится 3 или 4 дня;
- **митоксантрон** вводится либо параллельно с цитозаром (который назначается с 1-го по 4-й дни) в дозе 10 мг/м^2 на 3-, 4-, 5-й дни (при этом цитозар может назначаться не только в высокой дозе по 3 г/м^2 , но и в малой дозе 100 мг/м^2 каждые 12 ч в течение 6 дней) либо отдельно от цитозара (при этом цитозар вводится в 1-, 2-, 8-, 9-й дни, а митоксантрон в 3-, 4-, 10-, 11-й дни).

Для резистентных форм и рецидивов применяется митоксантрон в виде монотерапии в дозе $10\text{--}13 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в течение 5 дней. Используется также сочетание **митоксантрона**, назначаемого 5 дней в дозе 10 мг/м^2 внутривенно, и **вепезида** в дозе 100 мг/м^2 внутривенно (в течение 1 ч) на 3-, 4-, 5-й дни.

Цитостатическая терапия некоторых форм острого нелимфобластного лейкоза

Острый промиелоцитарный лейкоз

Для индукции ремиссии могут быть использованы 4 программы терапии острого нелимфобластного лейкоза (см. выше).

Характерной особенностью острого промиелоцитарного лейкоза является чувствительность лейкозных клеток к **ретиновой кислоте** — активному метаболиту витамина А. Под влиянием ретиновой кислоты **бластные** клетки приобретают способность к конечной дифференцировке (Huang et al., 1988). При лечении ретиновой кислотой больных острым промиелоцитарным лейкозом ремиссии могут быть получены в 90% случаев (Fenaux, 1992), что выше, чем при применении цитозара и рубомицина — "золотого стандарта" химиотерапии острого промиелоцитарного лейкоза. Причем в процессе лечения не развивается аплазия, устраняется повышенный фибринолиз, быстро купируется коагулопатия. А. А. Масчан и соавт. (1996) проводили лечение детей с острым промиелоцитарным лейкозом в течение 15-30 дней (препарат назначался внутрь в суточной дозе 25 мг/м^2). Клинико-гематологическая ремиссия получена в 90% случаев. В то же время у многих больных нарастает лейкоцитоз, у части больных развивается резистентность к лечению ретиновой кислотой.

В связи с вышеуказанными особенностями ретиновой кислоты ее применяют в комбинации с другими цитостатическими средствами. Применение ретиновой кислоты в сочетании с цито-

заром и антрациклинами при остром промиелоцитарном лейкозе вызывает ремиссию у 91% больных, выживаемость более 2 лет составила 81%, а безрецидивная выживаемость — 61% (Dego, 1995).

Существуют разные протоколы лечения с ретиноевой кислотой. В одних индукция ремиссии проводится на монотерапии ретиноевой кислотой (назначается внутрь в дозе 45 мг/м^2 в день в течение 1-1.5 месяцев) с последующей химиотерапией, в основном курсами "7 + 3", в других сразу начинают комбинированную терапию.

Лечение ретиноевой кислотой (all-trans **retinoic acid** — **ATRA**) обычно хорошо переносится, но в ряде случаев при быстром нарастании лейкоцитоза развивается **РК-синдром**, который включает лихорадку, артериальную **гипотензию**, дыхательную, сердечную и почечную недостаточность. Патогенез **РК-синдрома** обусловлен лейкостазом, тромбозом, гиперпродукцией цитокинов **лейкозными** промиелоцитами (ретиноевая кислота стимулирует эту продукцию). При быстром повышении числа лейкоцитов при лечении ретиноевой кислотой следует добавлять другие цитостатики, а при развитии **РК-синдрома** назначают **глюкокортикоиды** — внутривенно дексаметазон до 10 мг 2 раза в день.

В случае рецидива острого промиелоцитарного лейкоза можно использовать следующую программу:

- цитозар — 200 мг/м^2 в сутки внутривенно капельно 5 дней;
- **6-меркаптопурин** — 100 мг/м^2 внутрь каждые 12 ч 5 дней;
- амсакрин (AMSA) — 200 мг/м^2 в сутки внутривенно капельно в 1-, 2-, 3-й дни.

В случае достижения ремиссии второй курс (**консолидационная терапия**) проводится теми же препаратами в тех же дозах, но не "5 + 3" дня, а "4 + 2".

Острый монобластный и миеломонобластный лейкоз.

Индукция ремиссии производится по любой из 4 программ, применяемых для лечения острого нелимфобластного лейкоза (см. выше). При этих вариантах лейкоза может быть эффективна терапия **вепезидом**. **Вепезид** как монотерапия назначается в дозе 100 мг/м^2 5 дней подряд (внутривенно капельно в течение 1 ч или внутрь в капсулах). **Вепезид** с **циклофосфамидом** применяется в дозе по $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ каждого из препаратов в течение 5 дней. В сочетании с цитозаром и рубомицином **вепезид** используется двойко: спустя 10 дней после цикла "7 + 3" по 100 мг/м^2 в течение 5 дней; в курсе "7 + 3", начиная с 6-го дня в течение 3 дней по 100 мг/м^2 .

Цитостатическая терапия должна назначаться сразу после установления диагноза острого лейкоза, при этом анемия, синдром интоксикации, геморрагические явления, тромбоцитопения не яв-

ляются противопоказаниями к лечению цитостатиками, так как свидетельствуют о развернутой стадии острого лейкоза.

При исходной лейкопении ниже $2 \cdot 10^9/\text{л}$ проводится предварительно короткий курс лечения преднизолоном в течение 5-7 дней, а затем при стабилизации количества лейкоцитов на уровне $2 \cdot 10^9/\text{л}$ приступают к полихимиотерапии (Л. Г. Ковалева, 1990). При упорной лейкопении (число лейкоцитов меньше $2 \cdot 10^9/\text{л}$) допустимо снижение дозировок цитостатических препаратов вдвое.

Профилактика и лечение нейрорлейкемии

Профилактика нейрорлейкемии обязательна при всех вариантах острого лейкоза. В один из первых дней диагностики острого лейкоза производится первая диагностическая люмбальная пункция, во время которой вводится **внутрилюмбально метотрексат** в дозе $12.5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (не более 15 мг).

Если спинномозговая жидкость нормальна (цитоз не более 10 клеток в 1 мм^3 , нет бластов), то через каждые 2 недели в период индукции ремиссии повторяется **внутрилюмбальное** введение **метотрексата** в дозе $12.5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (не более 15 мг) — это первый этап профилактики нейрорлейкемии.

После достижения ремиссии проводится второй основной этап профилактики нейрорлейкемии. Он осуществляется по двум программам:

1. Облучение головы в дозе 2400 рад (24 Гр) за 15-18 сеансов по 150 рад каждый с обоих латеральных полей. Параллельно облучению вводятся 5 доз (пятикратно) метотрексата **интравентрикулярно** в дозе $12.5 \text{ мг}/\text{м}^2$, при этом метотрексат вводится 3 раза в дни, свободные от облучения, и 2 раза — через 6 ч после облучения.
2. Пятикратное введение **интравентрикулярно** двух препаратов (последовательно разными шприцами при одном проколе): метотрексата в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ (вводится из расчета 1.5 мг на 1 мл изотонического раствора) во время каждой пункции; цитозара в дозе 5, 15, 25, 30, 30 мг соответственно каждой пункции. Препарат разводится изотоническим раствором так, чтобы растворить 5 мг его не менее чем в 1 мл раствора. Одновременно с метотрексатом и цитозаром в спинномозговой канал вводится шприцем преднизолон в дозе 15-20 мг (препарат не разводится). В периоде индукции ремиссии при острых миело-, моно- и **миеломонобластных** и **промиелоцитарных** лейкозах целесообразно ограничиться одной диагностической **спинальной** пункцией с одновременным введением **интравентрикулярно** метотрексата в дозе $12.5 \text{ мг}/\text{м}^2$; при глубокой **тромбоцитопении** метотрексат следует заменить цитозаром в дозе 5 мг, не повторяя введения каждые 2 недели. Спустя 1-2 месяца стойкой ремиссии проводится курс профилактики нейрорлейкемии, соответствующий второй программе.

Для лечения нейрорлейкемии, выявленной при установлении диагноза острого лейкоза или позже, применяют либо совместное введение метотрексата и цитозара (с преднизолоном или без), либо один метотрексат в сочетании с облучением головы в дозе 35 Гр (если больной не получал лучевой профилактики по указанным выше методикам), либо краниоспинальное облучение в дозе 24 Гр на голову, 12 Гр — на спинной мозг.

Интралюмбальное введение метотрексата и цитозара прекращают после восстановления нормального состава ликвора в трех последовательных пункциях. В последующем показано профилактическое введение метотрексата и цитозара в спинномозговой канал каждые 1.5 мес (в дозах 10 и 30 мг соответственно).

Об эффективности цитостатической терапии острого лейкоза судят на основании критериев, приведенных в табл. 36.

Целью программной цитостатической терапии острого лейкоза является достижение полной **клинико-гематологической ремиссии**. *Полная клинико-гематологическая ремиссия* — это состояние, характеризующееся полной нормализацией клинической симптоматики (длительностью не менее 1 месяца), анализов крови и костного мозга с наличием в миелограмме не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов.

Длительность лечения в периоде ремиссии — 5 лет при отсутствии рецидивов (в том числе и нейрорлейкемии).

Исследование пунктата костного мозга проводится перед ка-

Табл. 36. Критерии оценки эффективности терапии острого лейкоза (Л. Г. Ковалева, 1990)

Степень эффекта	Клинический статус	Гемограмма	Миелограмма
Полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР)	Нормализация (не менее 1 мес)	Нормализация	Бластных клеток не более 5%
Неполная клинико-гематологическая ремиссия (НКГР)	Нормализация	Нормализация	Бластных клеток не более 20%
Клинико-гематологическое улучшение (КУ)	Значительное улучшение (>50%)	НЬ > 90г/л, зрелые гранулоциты > $2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты > $50 \cdot 10^9$ /л	
Отсутствие эффекта	Прогрессирование лейкоза или худшие результаты, чем при КУ		

ждым курсом реиндукции или интенсификации. Исследование крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов проводится 3 раза в месяц, а при стабильной ремиссии — спустя 2-4 месяца от ее начала — 1 раз в месяц.

Поддерживающая цитостатическая терапия прерывается при снижении лейкоцитов до уровня менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ и возобновляется после повышения их количества выше $2.5 \cdot 10^9/\text{л}$.

3. Дезинтоксикационная и противорвотная терапия

Дезинтоксикационная терапия улучшает общее состояние больных и переносимость цитостатической терапии.

В целях дезинтоксикации используется внутривенное введение гемодеза 400 мл; изотонического раствора натрия хлорида 0.5 л; 5% раствора глюкозы 0.5 л; раствора Рингера 0.5 л; 10% раствора альбумина 100-150 мл.

При наиболее тяжело протекающем синдроме интоксикации применяется программа "метаболической реанимации", включающая:

- гемодилюцию;
- форсированный диурез;
- гемосорбцию;
- плазмаферез;
- плазмосорбцию.

Управляемая гемодилюция позволяет существенно снизить концентрацию токсических веществ в плазме больного, а последующий форсированный диурез обеспечивает удаление их из организма.

Гемодилюция и форсированный диурез выполняются в 3 этапа:

1. Гемодилюция в виде внутривенного введения 5% раствора глюкозы в дозе 12-15 мл на 1 кг массы тела, подкожно 6 ЕД инсулина, изотонического раствора натрия хлорида (6-8 мл на 1 кг массы тела).
2. Внутривенное введение гипертонических растворов (дегидратация тканей) проводится через 40-50 мин после 1-го этапа и включает введение гемодеза (полиглюкина, реополиглюкина) 5-7 мл на 1 кг массы тела, 10% раствора альбумина 2-3 мл на 1 кг массы тела, 10% раствора натрия хлорида 0.5-0.2 мл на 1 кг массы тела, 10% раствора маннитола 1.3-1.5 мл на 1 кг массы тела.

3. Форсирование диуреза через 50-60 мин после окончания 2-го этапа с помощью введения 5-10 мл 2.4% раствора **эуфиллина** и 2-4 мл **лазикса (фуросемида)**.

Жидкости вводятся со скоростью 60-80-100 капель в минуту, обычно проводятся 2 курса подряд.

При недостаточной эффективности гемодилюции и форсированного диуреза применяют гемосорбцию — 1-6 сеансов с интервалом в 3-4 дня.

Интенсивным **дезинтоксикационным** эффектом обладает также **плазмаферез**. Особенно целесообразно проводить одновременно **плазмаферез** и **плазмосорбцию**, при которой отделенная плазма проходит через колонку с сорбентом, а затем, соединяясь с форменными элементами крови в аппарате, возвращается в кровеносное русло больного.

Больным с гиперлейкоцитарными вариантами острого лейкоза целесообразно в целях снижения дополнительной интоксикации до начала цитостатической терапии провести плазмаферез (удаление из крови лейкоцитов вместе с бластами) 2-3 сеанса с удалением 700-800 мл лейкоцитов ($30\cdot 40\cdot 10^{10}$), после чего количество лейкоцитов (бластов) уменьшается на 40%.

При резко выраженной интоксикации с развитием кахексии, а также при тяжелом поражении желудочно-кишечного тракта проводится парентеральное питание (внутривенно капельно переливаются препараты аминокислот — полиамин, **неоальвезин**, жировые эмульсии — **липофундин**, растворы глюкозы, витамины, электролиты).

Рвота и тошнота могут быть как проявлениями острого лейкоза, так и осложнениями цитостатической терапии. Для лечения рвоты используются противорвотные средства следующих групп:

1. Препараты центрального действия, блокирующие дофаминовые рецепторы. К ним относятся **бромоприд (бимарал)**, **домперидон (мотилиум)**, **диметпрамид**, **метоклопрамид (церукал)**. Из препаратов этой группы наиболее предпочтителен домперидон, который назначают по 10 мг 3 раза в день до еды или перед введением цитостатика, а также перед сном. Препарат не проникает через **гематоэнцефалический** барьер и не вызывает центральных побочных эффектов.
2. Препараты центрального действия, блокирующие дофаминовые и холинергические рецепторы. К этой группе относятся **тиэтилперазин (торекан)**, **сульпирид (эглонил)**, **антигистаминные средства (супрастин, димедрол и др.)**. Наиболее активным препаратом в этой группе является торекан, действующий на **хеморецепторную** триггерную зону и собственно рвотный центр.
3. Нейролептики. В противорвотных целях применяют **прохлорперазин (компазин)**, **трифлуоперазин (стелазин)**, **алимемазин**

(*терален*), *галоперидол*. Наиболее часто из этой группы применяется **терален**. Он обладает "мягким" седативным действием, **противорвотным**, **антигистаминным**, спазмолитическим эффектами. Назначается внутрь, **внутримышечно**, внутривенно в дозе от 5 до 40 мг/сут в 3-4 приема.

4. Препараты центрального действия, блокирующие **серотониновые** рецепторы и возникновение рвотного рефлекса. К ним относятся *гранисетрон* (*китрил*), *ондансетрон* (*зофран*), *трописетрон* (*навобан*). Эта группа обладает наиболее выраженным противорвотным действием и применяется чаще всего. Гранисетрон (*китрил*) вводится внутривенно **струйно** в дозе 3 мг за 5 минут до введения цитостатика. При возникновении рвоты препарат вводится дополнительно. **Трописетрон** (*навобан*) вводится внутривенно в дозе 5 мг в течение 15 минут. Ондансетрон (*зофран*) применяется внутривенно в дозе 8 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 15 минут непосредственно перед введением цитостатика. Можно применять также внутрь по 8 мг в таблетках за 1-2 ч до цитостатической терапии. При отсутствии эффекта возможно повторное внутривенное введение или прием внутрь по 8 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

4. Предотвращение синдрома "бластного лизиса"

У больных острым лейкозом с бластемией в периоде интенсивной программной химиотерапии происходит лизис бластов, лейкоцитов, выделение значительного количества пуриновых соединений, резкое повышение содержания в крови мочевой кислоты с отложением ее кристаллов в почках и **мочевыводящих** путях.

Для предотвращения синдрома "бластного лизиса" назначаются препараты, выводящие соли мочевой кислоты (*милурит*) и тормозящие ее синтез (*аллопуринол*) (см. гл. "Лечение подагры").

Рекомендуется приступать к лечению аллопуринолом при повышении содержания мочевой кислоты в крови более 0.3 г/л. В целях предупреждения выпадения кристаллов мочевой кислоты в мочевыводящих путях следует употреблять большие количества щелочных жидкостей.

5. Иммунотерапия

Иммунотерапия — такой вид лечения, при котором для борьбы с лейкозом максимально мобилизуется иммунологическая система организма больного.

Целью иммунотерапии является снятие иммунологической толерантности организма по отношению к лейкозогенному агенту

к обеспечению активного иммунологического ответа, контролирующего и подавляющего рост лейкозной ткани. В литературе, посвященной этому вопросу, различают активную иммунотерапию (стимуляция **противолейкозного** иммунного ответа) и пассивную (введение иммунологических гуморальных факторов — сыворотки, иммуноглобулинов). Однако контролируемые исследования (Gale, 1982, 1984; Foop, 1983) установили отсутствие эффективности методов вышеназванной традиционной иммунотерапии.

Наиболее перспективные методы иммунотерапии:

- использование **моноклональных** антител (МА) в соответствии с фенотипом при различных формах острых лейкозов. МА могут использоваться в двух направлениях — обработка костного мозга больного или его крови **моноклональными** антителами *in vitro* и введение МА в организм больного;
- применение интерферона (рекомбинантного человеческого $\alpha 2$ -интерферона или реаферона).

Реаферон ($\alpha 2$ -интерферон) обладает противоопролиферативным и противовирусным эффектами, усиливает активность Т-лимфоцитов-киллеров по отношению к лейкозным (бластным) клеткам. Рекомендуется применение реаферона в дозе 50,000,000 МЕ/сут на протяжении недели (Г. Н. Дранник, 1994).

6. Трансплантация костного мозга

Трансплантация костного мозга (ТКМ) является эффективным методом лечения больных острыми лейкозами. Существует ТКМ **аллогенная** (от родного брата или сестры, подобранного по системе HLA) и **аутологичная** (пересадка костного мозга, заготовленного в период ремиссии). Аллогенная ТКМ позволяет добиться пятилетней выживаемости у 60% перенесших ее пациентов. При аутологичной ТКМ результаты хуже (35-40%).

Переносимость **аллогенной** трансплантации может быть плохой: возможны тяжелые осложнения (отторжение трансплантата, тяжелые инфекционные осложнения, **веноокклюзионная** болезнь), смертность составляет 20-25%.

Аутологичная трансплантация переносится легче, смертность меньше (10%), но эффективность ее ниже (50% рецидивов).

При обсуждении вопроса о показаниях к трансплантации костного мозга необходимо учитывать следующие положения (В. Г. Савченко и соавт., 1993)

- трансплантация аллогенного костного мозга является терапией выбора у больных острым лейкозом с неблагоприятными факторами прогноза (резистентные формы, рецидивы, предшествующая лейкозу миелодисплазия, острый монобластный лейкоз, острый эритромиелоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, формы с гиперлейкоцитозом, филадельфийской хро-

мосомой, null-вариант, билинейный острый лимфобластный лейкоз);

- трансплантация костного мозга рекомендуется в фазе первой ремиссии, это увеличивает вероятность выздоровления у переживших ее;
- аллогенная трансплантация костного мозга должна производиться больным в возрасте до 40 лет, имеющим хороший соматический статус.

Аутологичная трансплантация костного мозга не имеет преимуществ перед адекватной химиотерапией в плане долгосрочной безрецидивной выживаемости. Однако ее преимуществом перед химиотерапией является возможность прекращения лечения, таким образом, — это путь уменьшения срока терапии острых лейкозов.

7. Лечение инфекционных осложнений

Программная цитостатическая терапия значительно снижает количество **гранулоцитов** и способствует развитию инфекционных осложнений. К тому же само заболевание вызывает значительные изменения в иммунном статусе больных, что также предрасполагает к **инфекционно-воспалительным** процессам.

Для профилактики инфекционных осложнений больные с количеством лейкоцитов менее $1.0 \cdot 10^9/\text{л}$ должны быть помещены в асептическую палату. При повышении температуры тела (даже если не удастся обнаружить явный очаг инфекции) назначаются сочетания антибиотиков широкого спектра действия (чаще всего **аминогликозиды + цефалоспорины**, полусинтетические **пенициллины + цефалоспорины** и др.). При отсутствии эффекта от проводимой терапии через 3-4 дня антибиотики следует заменить. На 7-й день лихорадки, не купирующейся введением антибиотиков, назначаются активные противогрибковые препараты (амфотерицин, дифлюкан).

С целью профилактики некротической энтеропатии в периоде цитопении **назначаются** внутрь неадсорбирующиеся антибиотики (полимиксин, канамицин, неомицин, ристомицин).

При развитии энтеропатии больным назначают постельный режим, полный голод, парентеральное питание, внутривенно метронидазол, переливание свежезамороженной плазмы.

При развитии у больных острым лейкозом пневмонии, ангины назначаются бактерицидные антибиотики широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды), в случае присоединения герпетической инфекции применяются противовирусные препараты — **ацикловир** (зовиракс), **видарабин**, а также местные дезинфицирующие средства (растворы бриллиантового зеленого, метиленового синего, Люголя и др.).

Проводится тщательная обработка эрозий и других поражений кожи и слизистых оболочек антисептическими средствами, снижается до минимума число инъекций

8. Лечение анемии

Анемический синдром чрезвычайно характерен для острого лейкоза. По мере проявления эффекта цитостатической терапии анемия уменьшается, но для этого требуется определенное время. В начальном периоде заболевания, а также при рецидиве анемия бывает значительно выраженной. Для борьбы с анемией производится переливание эритроцитарной массы.

Показания к переливанию эритроцитарной массы

- падение уровня эритроцитов ниже $2,5 \text{ млн в } 1 \text{ мм}^3$ и гемоглобина ниже 80 г/л ,
- появление циркуляторных нарушений — одышки, тахикардии

Необходимо переливать 3-5-кратно отмытые эритроциты или размороженные отмытые эритроциты, что позволяет освободиться от примеси лейкоцитов и избежать реакций негемолитического типа (лихорадка, озноб, рвота, диарея), обусловленных несовместимостью по системе HLA.

Переливаемые эритроциты подлежат облучению в дозе 1500 рад

9. Лечение геморрагического синдрома

Основной причиной геморрагического синдрома при остром лейкозе является тромбоцитопения. В связи с этим производится переливание тромбоцитарной массы независимо от варианта лейкоза во всех случаях тромбоцитопенических кровотечений, а также при снижении количества тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и даже при субклинических признаках кровоточивости. Переливаемые тромбоциты бывают двух видов: комбинированный **тромбоконцентрат** из нескольких доз крови от разных доноров и концентрат тромбоцитов от 1 донора (**тромбоцитаферезный концентрат**). Более предпочтителен второй вид тромбоцитарной массы, так как значительно снижает риск развития **трансфузионных осложнений**.

Наиболее целесообразно переливать тромбоциты, полученные от доноров — ближайших родственников. Тромбоциты переливаются в количестве 1 доза тромбоцитарной массы на 10 кг массы тела больного (суммарно $1,5 \cdot 10^{11}$), что дает прирост в крови больного $100 \cdot 10^9/\text{л}$ тромбоцитов.

Систематические переливания тромбоцитарной массы (1-2 раза в неделю), идентичной по HLA-антигенам, уменьшает риск

тяжелых кровотечений в 4 раза. Переливаемые тромбоциты подлежат облучению в дозе 1500 рад.

Для борьбы с геморрагическим синдромом вводится также внутривенно **струйно** 400-600 мл свежемороженой плазмы, внутривенно **капельно** — 100-150 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты.

10. Лечение цитостатической болезни

Цитостатическая болезнь — полисиндромное заболевание, возникающее в связи с действием на организм цитостатических факторов и обусловленное гибелью делящихся клеток, в первую очередь костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта, кожи, а также поражением печени (А. И. Воробьев, 1965).

Цитостатическая болезнь развивается под влиянием ионизирующей радиации, а также под влиянием химиотерапевтических (цитостатических) средств у больных острым лейкозом.

Основными клиническими проявлениями цитостатической болезни являются

- **гранулоцитопения** и связанные с ней ангины, пневмонии,
- **тромбоцитопения** и обусловленный ею геморрагический синдром,
- септицемия с высокой температурой тела, интоксикацией, проливными потами без местных очагов воспаления,
- некротическая энтеропатия или псевдомембранозная энтеропатия (одно из самых грозных проявлений цитостатической болезни, ее частота при лейкозах достигает 25%),
- эпилепсия,
- токсический гепатит.

Основными лечебными мероприятиями при цитостатической болезни являются следующие

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

- При падении уровня **гранулоцитов** в крови больного необходимо поместить в палату-изолятор или асептический блок. **Палату-изолятор** в течение суток облучают ультрафиолетовыми лампами до появления в воздухе запаха озона. Пол, стены, оборудование палаты ежедневно протирают антисептическими растворами (**диацид**, **хлорамин**). Больного ежедневно переодевают в стерильное белье. Персонал входит в палату в масках, бахилах, шапочках, предварительно вымыв руки антисептическим раствором.
- Санация слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с помощью неадсорбируемых антибактериальных средств. С

этой целью применяются бисептол (суточная доза 3 г в 3 приема), а также комбинации антибактериальных препаратов бисептол 3 г/сут + полимиксин В по 0,4 г/сут + амфотерицин В 2 г/сут, налидиксовая кислота 100 мг/кг массы в день + полимиксин В по 10 мг/кг массы в день + амфотерицин В по 2 г/сут

- При повышении температуры тела до фебрильных цифр или обнаружении очагов инфекции необходимо ежедневно производить посевы крови и мочи, сделать рентгенограмму грудной клетки и в тот же день начать терапию антибиотиками широкого спектра и нистатином (до 6-10 млн ЕД в сутки). При развитии гнойно-некротической ангины следует изучить флору зева и миндалин и чувствительность ее к антибиотикам.
- При гипертермии до выявления возбудителя инфекции или очага инфекции А. И. Воробьев (1985) рекомендует проводить эмпирическую терапию антибиотиками широкого спектра действия по одной из следующих схем

I Пенициллин по 20 млн ЕД/сут + стрептомицин по 1 г/сут

II Канамицин по 1 г/сут + ампициллин по 4 г/сут

III Цепорин по 3 г/сут + гентамицин по 160 мг/сут (максимально 240 мг/сут)

IV Рифадин (бенемидин) по 450 мг/сут внутрь, линкомицин по 2 г/сут

После идентификации возбудителя антибиотикотерапия проводится с учетом вида инфекции

При синегонном сепсисе назначают гентамицин (240 мг/сут) и карбенициллин до 30 г/сут. Вместо гентамицина можно применить диоксидин по 10 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно.

При стафилококковом сепсисе применяют цепорин, линкомицин, при пневмококковом — пенициллин в максимальных дозах. Посевы крови и мочи на флору делают ежедневно.

Лечение некротической энтеропатии

- Полное голодание, разрешается пить лишь кипяченую воду, никакие лекарственные средства не назначаются внутрь. Режим полного голода продолжается 1-3 дня (до прекращения признаков некротической энтеропатии), иногда срок голодания увеличивается, но, как правило, не превышает 7-10 дней.
- Выход из голодания осуществляется постепенно в первые дни дают 300-400 мл воды, 50-100 г творога или овсяной каши в 2-3 приема. Постепенно количество каши увеличивают, дают гречневую, манную, добавляют морковь, капусту в виде салата, белковый омлет, простоквашу. Позже добавляют мясные блюда, сначала фрикадельки, паровые котлеты, посте-

пенно (в последнюю очередь) включают в лечебное питание хлеб

- При развитии некротических изменений в глотке, изъязвлений слизистой полости рта необходимо производить обработку слизистой оболочки раствором водорода пероксида, полоскать полость рта раствором грамицидина, фурацилина. Язвочки и эрозии слизистой оболочки необходимо смазать маслом облепихи, шиповника. При развитии кандидамикоза слизистой полости рта применяют содовые полоскания, смазывания нистатиновой мазью, бурой с глицерином
- Парентерально назначаются антибиотики широкого спектра действия (см выше)

Лечение компонентами крови

Показания к переливанию тромбоцитарной массы

- глубокая тромбоцитопения (менее $2 \cdot 10^4/\text{л}$, т.е. менее 20,000 тромбоцитов в 1 мкл крови),
- геморрагии на коже, верхней половине туловища, локальные висцеральные кровотечения (желудочно-кишечный тракт, матка, мочевого пузыря), обнаружение геморрагии на глазном дне,
- оперативные вмешательства, даже небольшие (экстракция зуба, вскрытие инфицированной гематомы и др.), в этом случае целесообразно переливать тромбоцитарную массу до операции и в ближайшем послеоперационном периоде,
- жизненно опасные кровотечения вследствие тромбоцитопении потребления при развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Эффективной дозой концентрата тромбоцитов, полученных от многих доноров, является $0,7 \cdot 10^{11}/10$ кг массы тела больного, если тромбоциты получены от одного донора — $0,5 \cdot 10^{11}/10$ кг массы. Можно считать, что средняя лечебная доза составляет 4-5 ЕД тромбоцитарной массы, полученной от одного больного. Единица тромбоцитарной массы — это количество тромбоцитов, полученных из 400-500 мл донорской крови, обычно это $0,5-0,9 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов.

Гемостатический эффект перелитой тромбоцитарной массы может сохраняться 2-7 дней.

Показания к переливанию эритроцитарной массы изложены в гл. "Лечение анемий".

Переливание лейкоцитарной массы при агранулоцитозе в настоящее время не производится.

Лечение лейкомаксом

В 1985 г. был открыт **гранулоцитарно-макрофагальный** колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), он продуцируется Т-лимфоцитами, **нейтрофилами**, макрофагами, моноцитами, фибробластами. ГМ-КСФ ускоряет пролиферацию и **дифференцировку** клеток-предшественниц гемопоэза, что приводит к образованию **гранулоцитов**, макрофагов, эозинофилов, усиливает фагоцитоз. Лейкомакс — это **рекомбинантный** ГМ-КСФ, его можно применить для лечения **нейтропении** при цитостатической болезни. Препарат применяется подкожно или внутривенно в дозе 5 мкг/кг массы тела в течение 7-10 дней.

Лечение миелодиспластического синдрома

Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа **клональных** заболеваний костного мозга, наиболее частым проявлением которых служат рефрактерная к лечению анемия в сочетании с различными цитопениями и **дисгемопозом**.

Согласно **ФАБ-классификации**, различают 5 форм миелодиспластического синдрома:

- рефрактерная анемия; основной клинический признак — некупирующаяся анемия с низким содержанием **ретикулоцитов**. **Пунктат** костного мозга **нормоклеточный**, отмечается абсолютная или относительная гиперплазия клеток красного ростка с чертами **дисэритропоэза** (непропорциональное увеличение незрелых форм, **мегалобластоидность**, расщепленность ядер, **многоядерность**, кольцевые **сидеробласты**), **бластных** клеток не больше 5%. В периферической крови количество лейкоцитов нормальное или снижено; у многих больных возможно увеличение печени, селезенки. Частота трансформации в острый лейкоз не более 6-10%;
- рефрактерная анемия с избытком бластов — в **пунктате** костного мозга имеются все характерные признаки миелодиспластического синдрома, но количество **бластных** клеток составляет 5-20% (не более), в периферической крови — часто панцитопения; частота трансформации в острый лейкоз составляет около 30-70%;
- рефрактерная анемия с кольцевыми **сидеробластами** — в **миелограмме** обнаруживается не менее 15% кольцевых **сидеробластов** на фоне гиперплазии клеток красного ростка, **дисгранулоцитопоз** (**моноцитарная** гиперплазия, диссоциация между зрелостью ядра и цитоплазмы, гиперсегментация ядер **нейтрофилов**, кольцевые ядра), **дисмегакариоцитоз** (увеличение числа микроформ, одно- и **двухъядерные мегакариоциты**, вакуолизация цитоплазмы, большие скопления мегакариоцитов), количество бластов менее 5%;
- рефрактерная анемия с избытком бластов и трансформацией в острый лейкоз — характерным для этой формы является **бластоз** в **пунктате** костного мозга от 20 до 30% (согласно рекомендациям **ФАБ**, при остром миелобластном лейкозе как таковом сумма бластов и промиелоцитов в **миелограмме** должна составлять не менее 50%). Последняя форма и рефрактерная анемия с избытком бластов многими гематологами объединяются термином "острый малопроцентный лейкоз";

Табл. 37. Методы лечения миелодиспластического синдрома

Терапия	Препараты
Заместительная	Трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентратов
Гормональная	Кортикостероиды, андрогены
Цитостатическая	Малые дозы цитарабина, 5-азациитидина , топотекан, стандартные и агрессивные схемы химиотерапии
Дифференцирующие препараты	Производные витамина D ₃ , ретиноиды, α-интерферон, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор , гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор , интерлейкин-3, гексаметиленбисацетамид
Ингибиторы апоптоза	Ростовые факторы, пентоксифиллин, циклоспорин А
Иммуносупрессивная	Антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А
Ростовые факторы + цитостатики	Флюдарабин + цитарабин + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; малые дозы цитарабина + гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор или интерлейкин-3
Ингибиторы апоптоза + цитостатики	Пентоксифиллин чередуется с малыми дозами цитарабина

- рефрактерная анемия с **моноцитозом** (или хронический **миеломоноцитарный** лейкоз) — нарушения гемопоэза характеризуются моноцитозом (более $1 \cdot 10^9/\text{л}$), **миелограмма** напоминает таковую при предыдущей форме миелодисплазии, но с большим числом моноцитов.

В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова, А. И. Воробьев (1995) считают, что включение хронического миеломоноцитарного лейкоза в группу **миелодиспластических** синдромов сомнительно, так как он представляет собой четко очерченную нозологическую единицу.

Следовательно, **миелодиспластический** синдром представляет такой дисбаланс в **гемопоэзе**, который в 25–65% случаев становится плацдармом для развития острого миелобластного лейкоза.

По данным Н. В. Цветаевой (1996), наиболее информативными факторами, свидетельствующими о вероятности перехода в острый лейкоз, являются:

- наличие бластов в периферической крови;
- количество бластов в **миелограмме** более 10%;
- возраст моложе 60 лет

Миелодиспластический синдром никогда не трансформируется в **лимфобластный лейкоз**.

Лечение **миелодиспластического синдрома** разработано недостаточно. Существует лишь один радикальный метод — трансплантация **аллогенного** костного мозга (В. Г. Савченко и соавт., 1996), но это часто невозможно в связи с пожилым возрастом больных, большинство из которых старше 60 лет. Остальные методы лечения являются паллиативными и приведены в табл. 37.

О. К. Гаврилов и О. В. Терентьева опубликовали в 1990 г. рабочую гипотезу возникновения и программу лечения миелодиспластического синдрома. Авторы считают, что наиболее активная безъядерная клетка — тромбоцит выполняет специфическую роль в кооперации онкогенов, формирующих лейкемизацию кроветворения. Важную роль в изменении клеточного метаболизма играет повышение **гидрофильности** мембран клеток, их проницаемости для **кальция** и натрия под воздействием **ацетилхолина**. Большое значение в механизме появления патологического клона клеток при **миелодиспластическом** синдроме имеет торможение синтеза **цАМФ** и цитохрома **изоформы "Л" P-448** в клетках, а также интенсивная продукция **тромбоксана А₂**. Определенную роль в развитии миелодиспластического синдрома играют гистамин (способствует активации тромбоцитов через фактор активации тромбоцитов) и активация системы комплемента, что способствует высвобождению гистамина из тучных клеток.

Программа терапии миелодиспластического синдрома О. К. Гаврилова и О. В. Терентьевой (1990) включает следующие препараты, воздействующие на различные звенья механизма его развития:

- гепарин (инактивирует действие тромбоцитов) — 5000 ЕД 4 раза в день под кожу живота;
- ингибитор **фосфодиэстеразы** теоникол (уменьшает разрушение цАМФ и, таким образом, способствует его накоплению) — по 0.15 г 3 раза в день;
- инактиватор гистамина — витамин **U** по 1 таблетке 3 раза в день;
- антагонист кальциевых каналов — циннаризин 0.025-0.05 г 3 раза в день;
- **антиоксиданты**, препятствующие текучести клеточных мембран — витамин **E** в капсулах по 0.2 мл 50% раствора — по 1 капсуле 2-3 раза в день;

- катализаторы, участвующие в обмене **гистамина**, метионина, цистеина, дофамина — витамин **В₆** — по 2 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в день;
- ингибитор активации комплемента — витамин **С** по 0.5 г 3 раза в сутки;
- протектор витамина **С** — витамин **Р** (рутин) — по 0.04 г 3 раза в день;
- холинолитик апрофен — по 0.025 г 4 раза в день.

На фоне терапии по вышеизложенной программе авторы получали длительную **клинико-гематологическую ремиссию миелодиспластического синдрома**.

При рефрактерной анемии и рефрактерной анемии с кольцевыми **сидеробластами** основным методом лечения являются частые переливания **эритроцитарной массы**. В целях уменьшения **гиперсидеринемии** и **аллосенсибилизации** к эритроцитам донора используется **плазмаферез**. Вводится **десферал** по 2-3 г в день подкожно в течение 5 дней для профилактики **гемосидероза**.

Остальные методы лечения (анаболические препараты, **глюкокортикоиды**, витамин **В₁₂**, фолиевая кислота) неэффективны.

При остром малопроцентном лейкозе (рефрактерная анемия с избытком бластов и рефрактерная анемия с трансформацией) может применяться **цитостатическая** терапия, используемая при острых **нелимфобластных лейкозах** (особенно у лиц молодого возраста). Однако ремиссии наступают лишь в 30% случаев и непродолжительны (всего 5-6 месяцев). У больных в возрасте старше 50 лет можно получить хороший эффект при лечении малыми дозами цитозара (20 мг 2 раза в день подкожно в течение 20-28 дней).

Рекомендуется лечение ретиноевой кислотой в дозе от 20 до 125 **мг/сут** (Kerndrup, 1987). Она эффективна у $\frac{1}{3}$ больных **миелодиспластическим синдромом** в латентной фазе, а также может вызывать редукцию бластов при лейкозной трансформации, причем эффект сохраняется несколько месяцев.

В. Г. Савченко и соавт. (1996) проводили лечение **миелодиспластического синдрома** циклоспорином А (начальная доза 10 **мг/кг/сут** в течение 2-3 нед, затем доза снижалась в зависимости от токсичности и переносимости до 3-5 **мг/кг/сут**). Лечение продолжалось около 6 месяцев. Препарат подавляет гибель клеток гемопоэза, блокирует синтез **интерлейкина-2**, продукцию **γ -интерферона** Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, обладает **иммунодепрессантным** эффектом. Положительные результаты получены у 55% больных, в основном, при гипопластических (**апластических**) вариантах заболевания и гиперпластических формах без избытка бластов. Полной ремиссии при лечении циклоспорином А получить не удалось. Препарат вызывает ряд побочных эффектов. Наиболее часто отмечают гепатотоксичность и инфекционно-воспалительные процессы.

Лечение хронических лейкозов

1. Лечение хронического миелолейкоза

Хронический **миелолейкоз** — заболевание опухолевой природы, носящее **клоновый** характер и возникающее из ранних предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которого являются преимущественно созревающие и зрелые **гранулоциты**, в основном **нейтрофилы** (Ф. Э. Файнштейн, 1992).

Лечебная программа при хроническом миелолейкозе:

1. Цитостатическая терапия.
2. Лечение α_2 -интерфероном.
3. Лучевая терапия.
4. Лейкоцитозферез.
5. Спленэктомия.
6. Симптоматическая терапия.
7. Трансплантация костного мозга.

1.1. Цитостатическая терапия

Лечение хронического миелолейкоза зависит от стадии заболевания, а также от прогностических критериев длительности жизни при этом заболевании на момент постановки диагноза.

При слабо выраженных **клинико-гематологических** проявлениях и удовлетворительном общем состоянии больных рекомендуются общеукрепляющая терапия, полноценное питание, богатое витаминами, рациональный режим труда и отдыха, диспансерное наблюдение.

В развернутой стадии заболевания проводится **цитостатическая** терапия (моно- или полихимиотерапия) с учетом групп риска. Формирование *групп риска* (низкого, промежуточного, высокого) производится на основе количественного набора неблагоприятных прогностических факторов, имеющих у больного в момент установления диагноза хронического миелолейкоза (Н. Д. Хорошко, 1993). К неблагоприятным признакам относятся:

- лейкоцитоз более $200 \cdot 10^9/\text{л}$, бластемия более 3%, сумма бластов и промиелоцитов в крови выше 20%, количество базофилов в крови более 10%;
- снижение количества гемоглобина до уровня меньше 90 г/л;
- тромбоцитоз более $500 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$;

- спленомегалия (селезенка пальпируется более, чем на 10 см ниже реберной дуги);
- гепатомегалия (печень пальпируется более, чем на 5 см ниже реберной дуги);

Приведенные прогностические признаки позволяют сделать заключение о различных степенях риска при хроническом миелоидном лейкозе.

Низкий риск (средняя продолжительность жизни около 5 лет) — наличие одного из неблагоприятных признаков.

Промежуточный риск (средняя продолжительность жизни — 3-5 лет) — наличие 2-3 неблагоприятных прогностических признаков.

Высокий риск (средняя продолжительность жизни около 2,5 лет) — наличие 4-х и более неблагоприятных прогностических признаков.

Цитостатическая терапия в развернутой стадии хронического миелолейкоза

При низком и промежуточном риске проводится цитостатическая монотерапия, при **высоком** — полихимиотерапия.

Монотерапия хронического миелолейкоза цитостатиками

Препаратом выбора в лечении хронического миелолейкоза является *гидроксимочевина* (гидреа, литамир). Цитостатическое действие обусловлено способностью препарата ингибировать *рибонуклеозиддифосфатредуктазу*, являющуюся одним из ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе ДНК. Гидроксимочевина действует на быстрорастущий пул **лейкозных** клеток, блокирует S- и G₁-стадии митотического цикла. Препарат выпускается в капсулах по 0,5 г, легко всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1-2 ч, около 80% препарата выводится с мочой через 12 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер.

Существуют разные режимы назначения гидреа. По данным Ф. Э. Файнштейн (1992), начальная доза препарата — 1600 мг/м² ежедневно внутрь. Лечение проводится под тщательным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. При числе лейкоцитов меньше 20·10⁹/л доза **гидроксимочевины** снижается до 600 мг/м², при их количестве 5·10⁹/л и менее лечение прекращают. При отсутствии эффекта от вышеприведенных дозировок можно повысить дозу до максимальной (до 6 капсул, т.е. 3 г в сутки). Существуют и другие схемы лечения (80 мг/кг 1 раз в 3 дня; 20-30 мг/кг массы тела ежедневно). Длительность лечения **гидроксимочевин**ой не ограничена. После получения терапевтического эффекта следует решить индивидуально вопрос о суточной дозе препарата.

Переносимость гидроксимочевины хорошая. Однако возможно развитие диспептических явлений, кожных аллергических реакций, редко — стоматита, лейкопении, **тромбоцитопении**.

Противопоказания к назначению гидроксимочевины:

- лейкопения (количество лейкоцитов меньше $3 \cdot 10^9/\text{л}$);
- **тромбоцитопения** (количество тромбоцитов меньше $100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Гидреа хорошо сочетается с α_2 -интерфероном (см. далее), в настоящее время такой метод лечения больных хроническим миелолейкозом (комбинированное применение гидреа, и α_2 -интерферона) считается лучшим. Удачной комбинацией считается также сочетание гидреа и **цитозара**.

При отсутствии эффекта от гидреа больному назначается **миелосан** (милеран, бусульфан, сульфабутин). Препарат является цитостатиком, действующим на **родоначальную** (стволовую) клетку, и приостанавливает продукцию лейкозных клеток. Миелосан не действует непосредственно на пролиферирующие клетки и на клетки созревающего пула. Суточная доза миелосана зависит от количества лейкоцитов в периферической крови, "омоложения" лейкоцитарной формулы и **спленомегалии**. Выпускается в таблетках по 0.002 г.

Если количество лейкоцитов достигает уровня $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и больше, **спленомегалия** умеренная, имеется сдвиг влево лейкоцитарной формулы, миелосан назначается в суточной дозе 4-6 мг; при лейкоцитозе, превышающем $150-200 \cdot 10^9/\text{л}$, некоторые гематологи назначают миелосан в суточной дозе 8 мг; при лейкоцитозе $30-50 \cdot 10^9/\text{л}$ рекомендуется суточная доза миелосана 2-4 мг; при лейкоцитозе около $20 \cdot 10^9/\text{л}$ суточная доза составляет 2 мг.

Цитопенический эффект миелосана начинает проявляться не ранее чем на 10-й день от начала приема препарата; нормализация гемограммы и уменьшение размеров селезенки обычно наступают на 3-6-й неделе лечения при общей дозе препарата 250-300 мг. Оптимальным уровнем количества лейкоцитов в периферической крови является $15-18 \cdot 10^9/\text{л}$. После достижения этой величины назначают поддерживающие дозы миелосана 2 мг 1 раз в неделю (в редких случаях — 2 раза в неделю).

Следует указать, что в течение первых 2-3 недель лечения иногда возможны увеличение количества лейкоцитов вдвое по сравнению с исходным и некоторое омоложение лейкоцитарной формулы. В этой ситуации не стоит увеличивать суточную дозу миелосана, так как к концу 3-й недели начинается неуклонное падение числа лейкоцитов и уменьшается процент молодых клеток.

При длительном применении миелосана возможно развитие *побочных эффектов*:

- фиброз легочной ткани;

- пигментация кожи,
- угнетение половой функции у мужчин

Для предупреждения гиперурикемии в ходе лечения миелосаном необходимо назначать **аллопуринол** в суточной дозе 300-600 мг (аллопуринол ингибирует синтез мочевой кислоты)

В ходе лечения миелосаном следует контролировать гемограмму (1 раз в 7-10 дней), общее состояние больного, величину селезенки

После достижения ремиссии и перевода больного на поддерживающие дозы миелосана анализы крови можно производить 1 раз в 2-3 недели, в дальнейшем 1 раз в месяц

Миелобромол — выпускается в таблетках по 0 25 г. Препарат оказывает цитостатическое действие преимущественно не на стволовые, а на пролиферирующие **лейкозные** клетки. С этим связано его более быстрое действие, отсутствие подъема лейкоцитоза перед его снижением, более раннее развитие лейкопении при применении **больших** доз, более короткая ее продолжительность.

Подавлением пролиферирующих **лейкозных** клеток объясняется эффективность миелобромола в переходном периоде хронического миелолейкоза.

Показания к назначению миелобромола

- недостаточная эффективность миелосана,
- рост лейкоцитоза и увеличение процента незрелых **гранулоцитов** в крови, несмотря на лечение миелосаном, что свидетельствует о переходе хронического миелолейкоза в новую стадию (некоторые гематологи называют ее переходной к терминальной стадии)

Миелобромол назначают в суточной дозе 125-250 мг в течение 2-3 недель под строгим контролем анализа периферической крови. Обычно в этот срок наступает нормализация гемограммы, после чего переходят на поддерживающие дозы 125-250 мг 1 раз в 5-7-10 дней.

Препарат может вызвать тошноту, рвоту, диарею, **тромбоцитопению**. В начале курса лечения миелобромолом анализы крови производят 3 раза в неделю, в дальнейшем 1 раз в неделю.

В лечении хронического миелолейкоза может быть использован также **гексафосфамид**. Он выпускается в таблетках по 0 01 г и обладает теми же особенностями действия, что и Миелобромол. Гексафосфамид показан в основном в случаях развившейся **резистентности к миелосану**, миелобромолу, особенно при выраженной гепато- и **спленомегалии**. При количестве лейкоцитов в крови более 100 $10^9/\text{л}$ его назначают по 0 02 г в день, а при 40-60 $10^9/\text{л}$ — по 0 01-0 02 г 2 раза в неделю. Дозу уменьшают в зависимости от темпа снижения количества лейкоцитов. При их снижении до 10-15 $10^9/\text{л}$ препарат отменяют. Действие его продолжается в течение

2 недель после отмены Курсовая доза составляет в среднем от 140 до 600 мг, курс лечения — 10-30 дней Поддерживающую терапию проводят в дозе 10-20 мг 1 раз в 5, 7, 10 или 15 дней при выявлении тенденции к увеличению числа лейкоцитов в крови более $9 \cdot 10^9/\text{л}$

Если больной получал ранее другие цитостатические средства, то **гексафосфамид** назначается не ранее чем через 1 месяц после их отмены Препарат может вызывать глубокую лейкопению и тромбоцитопению

Противопоказания к назначению гексафосфамида

- терминальная стадия миелолейкоза,
- бластный криз,
- сублейкемические формы миелолейкоза с числом лейкоцитов ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$

Полихимиотерапия хронического миелолейкоза

Полихимиотерапия в развернутой стадии проводится при наличии критериев высокого риска Как правило, это прогрессирующая стадия заболевания, не поддающаяся монотерапии вышеприведенными средствами Целесообразным является применение схемы "7 + 3", используемой для лечения острого нелимфобластного лейкоза, с последующим переводом на монотерапию

Ф Э Файнштейн рекомендует при лечении прогрессирующей стадии хронического миелолейкоза использовать программы **АВАМП** или **ЦВАМП**

АВАМП назначают в виде 10-дневного курса программа включает **цитозар** ($30 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутримышечно в 1-й и 8-й дни), **метотрексат** ($12 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутримышечно на 2-й, 5-й, 9-й дни), **винкристин** ($1.5 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно на 3-й и 10-й дни), **6-меркаптопурин** ($60 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь ежедневно), **преднизолон** (50-60 мг в сутки внутрь при тромбоцитопении менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) При сохраненном тромбоцитопозе и количестве лейкоцитов, превышающем $40 \cdot 10^9/\text{л}$, преднизолон не назначают

Программа **ЦВАМП** аналогична предыдущей, но вместо цитозара на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-й дни внутримышечно вводится **циклофосфамид** в дозе 200-400 мг Курсы полихимиотерапии проводятся 3-4 раза в год В перерывах между ними проводится монотерапия гидреа, миелосаном или комбинированная терапия миелосаном (по общепринятой методике) и 6-меркаптопурин (100 мг ежедневно каждые 10 дней с 10-дневными перерывами)

А И Воробьев и соавт (1985) сообщают о программе **L-15** интенсивной терапии хронического миелолейкоза в развернутой стадии Эта программа позволяет добиться ремиссии у 50% больных хроническим миелолейкозом в развернутой стадии

По программе **L-15** лечение начинается со спленэктомии при невысоких показателях лейкоцитов и тромбоцитов крови или с

облучения селезенки, а потом **спленэктомии**, если уровень лейкоцитов и тромбоцитов велик и есть уфо́за тромботических осложнений после операции. Затем проводится индукция ремиссии по схеме "4 + 2". включающая **цитозар** 100 мг/м²/сут и **тиогуанин** 100 мг/м² 2 раза в день в течение 4 дней подряд, а **рубомидин** по 45 мг/м²/сут 2 первых дня. Курсы индукции ремиссии повторяются не менее 3 раз с кариологическим контролем после каждого. Если нет уменьшения количества клеток, содержащих филадельфийскую хромосому, то данная программа отменяется. При эффективной терапии за курсами индукции следует **консолидационная терапия**. Консолидация ремиссии состоит из 5 циклов **цитозара**, вводимого в течение 4 дней, параллельно которому в первом цикле применяют **гидроксимочевину**, во втором — **метотрексат**, в третьем — **тиогуанин**, в четвертом — **циклофосфан** и **винкристин**, в пятом — **рубомидин** и **тиогуанин**.

Перерыв между курсами 3-4 недели. За периодом консолидации следует терапия поддержания, которая может проводиться так же, как при остром нелимфобластном лейкозе (см. "Лечение острого лейкоза"). Возможно применение других схем полихимиотерапии.

Цитостатическая терапия в терминальной стадии

По данным М. А. Волковой (1979), возможны следующие варианты терминальной стадии хронического миелолейкоза:

- картина **бластного криза** (пролиферация **бластных** клеток в костном мозге с выходом в кровь или без него). Это наиболее частый вариант терминальной стадии, на него приходится 70-85% случаев исхода заболевания;
- преимущественная пролиферация **бластных** клеток вне костного мозга с образованием из них опухолей в лимфатических узлах, костях, коже, внутренних органах. Эта экстрамедуллярная пролиферация может проявиться на фоне **бластного криза** или **без** него. Этот вариант наблюдается у 4-9.5% больных;
- терминальная стадия без морфологически определяемого нового клеточного клона, **без** нарастания числа **бластных** клеток, но с появлением новых симптомов, угнетением **эритро- и тромбоцитопоеза**, **рефрактерностью** к терапии. Этот вариант терминального периода наблюдается у 13% больных.

Таким образом, наиболее частым вариантом терминального периода является **бластный криз**, который может быть **миелоидным** или **лимфоидным**, что уточняется цитохимическим анализом **бластов**.

Лечение в терминальной стадии проводится комбинацией цитостатических средств. Можно применять программы L-15, "7 + 3" и другие, лечение **бластного криза** проводится по программе лече-

ния острого нелимфобластного или лимфобластного лейкоза (см. "Лечение острого лейкоза").

Если терминальная стадия начинается с цитопении, то могут быть эффективны сочетания винкристина и преднизолонa (4-6-недельный курс— винкристин по 2 мг/м^2 1 раз в неделю, преднизолон $40\text{--}60 \text{ мг/м}^2$ в день ежедневно).

Внекостномозговые лейкоэмические инфильтраты в терминальной стадии лечат чаще всего облучением. При инфильтрации мозговых оболочек лечение проводится **эндолюмбальным** введением **метотрексата** с цитозаром (см. лечение нейрорлейкемии в гл. "Лечение острого лейкоза").

1.2. Лечение α_2 -интерфероном

В лечении хронического миелолейкоза используется обычно рекомбинантный α_2 -интерферон (интрон, реаферон).

Механизм антипролиферативного действия α_2 -интерферона окончательно не известен. Предполагается, что препарат способен угнетать синтез белков и блокировать различные онкогены, имеет также значение иммуномодулирующий эффект α_2 -интерферона. Установлено, что лечение хронического миелолейкоза α_2 -интерфероном повышает выживаемость больных по сравнению с гидроксимочевинной (72 месяца против 52 мес.) (Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid leukemia, 1994). Исследованием, проведенным в Англии, установлено, что 5-летняя выживаемость больных хроническим миелолейкозом при лечении α_2 -интерфероном достоверно выше, чем при применении гидроксимочевины (52% против 34%) (Allan et al., 1995).

Лечение больных хроническим миелолейкозом α_2 -интерфероном может проводиться в виде монотерапии или в сочетании с гидроксимочевинной (**гидреа**).

Монотерапия может проводиться больным, имеющим низкий риск (см. выше), и только в достаточных дозах. При использовании одного α_2 -интерферона полная гематологическая ремиссия наступает медленно и, в основном, у нелеченных больных с малым сроком заболевания.

В первые 10 дней α_2 -интерферон вводится ежедневно подкожно в дозе 4 млн ЕД/м^2 , затем 3 млн ЕД 2 раза в неделю в течение 10 недель, в дальнейшем переходят на поддерживающую терапию 3 млн ЕД 1-2 раза в неделю подкожно до 6 месяцев.

Переносимость препарата хорошая, однако возможны гриппоподобная реакция (повышение температуры тела до $40\text{--}41^\circ\text{C}$, чувство ломоты во всем теле), тошнота, рвота. Обычно эти явления проходят в течение 2 суток. В целях предупреждения подъема температуры тела можно рекомендовать прием парацетамола за 30 мин до введения интерферона. Следует учесть, что α_2 -интерферон значительно снижает количество лейкоцитов и тромбоцитов. При

падении количества лейкоцитов ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$ α_2 -интерферон не должен применяться. При выраженной тромбоцитопении лечение α_2 -интерфероном не проводится.

В последние годы получены очень хорошие результаты при комбинированном лечении α_2 -интерфероном и гидреа. При этом гидреа назначается в суточной дозе от 500 мг до 3 г (в зависимости от уровня лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов), α_2 -интерферон — по 3 млн ЕД/м² 3 раза в неделю, лечение проводится длительно. При использовании α_2 -интерферона удается добиться ремиссии у тех больных, у которых цитостатическая терапия не дала эффекта.

1.3. Лучевая терапия

Лучевая терапия может применяться в развернутой стадии хронического миелоидного лейкоза. Основными показаниями являются:

- экстрамедуллярные опухолевые образования, угрожающие жизни больного (миндалины, закрывающие просвет гортани, и др.);
- резко выраженная спленомегалия и периспленит.

Применяется гамма-терапия или телегамматерапия на область селезенки в дозе приблизительно 1 Гр. Количество сеансов определяется степенью уменьшения размеров селезенки и динамикой показателей общего анализа крови (лейкоцитов, тромбоцитов).

1.4. Лейкоцитаферез

Лейкоцитаферез применяется в развернутой стадии хронического миелолейкоза. Целью этого метода терапии является уменьшение массы опухолевых клеток. Основным показанием к проведению лейкоцитафереза является резистентность к цитостатической терапии. Срочными показаниями к лейкоцитаферезу являются клинические признаки стаза в сосудах головного мозга (головные боли, чувство тяжести в голове, снижение слуха, ощущение "приливов"), обусловленные гиперлейкоцитозом и гипертромбоцитозом.

Интермиттирующий (4-5 раз в месяц) или интенсивный (4-5 раз в неделю) Лейкоцитаферез уменьшает лейкоцитоз на 75%, тромбоцитоз — на 35%. Как правило, Лейкоцитаферез используется в сочетании с цитостатической терапией.

1.5. Спленэктомия

Спленэктомия является лечебным методом, с помощью которого удаляется очаг наиболее интенсивного патологического кроветворения и уменьшается масса опухолевых клеток. Удаление селезенки у многих больных позволяет замедлить развитие терми-

нальной стадии миелолейкоза, повышает чувствительность больных к **цитостатической** терапии (М. А. Волкова, 1979).

Однако **спленэктомия** в настоящее время не является обязательным методом лечения при хроническом **миелоидном** лейкозе и производится по определенным показаниям.

Ф. Э. Файнштейн (1992) формулирует *показания к спленэктомии* при хроническом миелоидном лейкозе следующим образом:

- срочные показания — разрыв и угрожающий разрыв селезенки;
- относительные показания — тяжелый абдоминальный дискомфорт, связанный с большими размерами селезенки, повторные **перисплениты** с резко выраженным болевым синдромом; "блуждающая селезенка" с опасностью перекрута ножки, глубокая **тромбоцитопения**, обусловленная гиперспленизмом; гемолитические кризы, значительно выраженные.

1.6. Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение больных хроническим **миелоидным** лейкозом заключается в проведении **дезинтоксикационных** мероприятий, лечении инфекционных осложнений, анемии, тромбоцитопении. Эти мероприятия осуществляются так, как это изложено в гл. "Лечение острого лейкоза".

1.7. Трансплантация костного мозга

В настоящее время трансплантация костного мозга включается в лечебную программу при хроническом миелолейкозе и является реальным способом излечения заболевания. Применяется **аллогенная** трансплантация костного мозга от родственного или неродственного донора, подобранного по **HLA-системе**. Этот метод лечения (особенно если он применен в течение первого года болезни) позволяет добиться у 60% больных полной **клинико-гематологической** ремиссии в течение 5 лет и более (т.е. выздоровления) (Е. П. Иванов, В. Е. Иванов, 1994).

2. Лечение **сублейкемического миелоза** (первичного **миелофиброза**)

Сублейкемический миелоз (первичный миелофиброз) — вариант хронического лейкоза с поражением клетки-предшественницы миелопоэза, проявляющийся панмиелозом или **миеломегакариоцитарным** миелозом, прогрессирующим миелофиброзом и **остеомиелосклерозом**, **трехростковой** метаплазией селезенки и печени и лейкоэритробластической картиной периферической крови.

На ранних стадиях заболевания при умеренной анемии и спленомегалии, не вызывающей абдоминального дискомфорта, цитостатики не применяются, проводится лишь общеукрепляющая терапия (рациональный режим; достаточный отдых; полноценное, сбалансированное питание с достаточным количеством витаминов, микроэлементов; поливитаминные комплексы; адаптогены — настойка жень-шеня, экстракт элеутерококка).

Цитостатическая терапия назначается по следующим показаниям:

- нарастающий лейкоцитоз, т.е. лейкемический вариант заболевания;
- **тромбоцитемический** и плеторический варианты заболевания;
- выраженная спленомегалия, вызывающая компрессионные явления;
- **гиперспленизм** (при тех же условиях), в данном случае цитостатики применяются в комплексе с преднизолоном.

Применяются миелосан, миелобромол, гидроксимочевина (гидреа), циклофосфамид. Методики лечения этими препаратами описаны в разделе "Лечение хронического миелоидного лейкоза".

Ф. Э. Файнштейн (1992) рекомендует миелобромол, который назначается по 250 мг/сут при исходном количестве лейкоцитов не менее $15-20 \cdot 10^9/\text{л}$ и нормальном содержании тромбоцитов, курсовая доза 4-10 г. При меньшем их числе назначают предварительно, на 7-14 дней, глюкокортикоидные и анаболические препараты. Миелобромол отменяют, когда лейкоциты достигают $6-7 \cdot 10^9/\text{л}$, а тромбоциты — $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$.

Циклофосфамид, противоопухолевый эффект которого менее выражен, чем миелобромола, назначают в случаях сниженного количества лейкоцитов и тромбоцитов — по 200-400 мг/сут внутривенно с промежутками 1-3 дня (курсовая доза 10-12 г) в сочетании с глюкокортикоидными препаратами.

При развитии бластного криза лечение проводится цитостатиками по программам, применяемым для лечения острого лейкоза (см. гл. "Лечение острого лейкоза").

Лучевая терапия на область селезенки назначается при наличии огромной спленомегалии и гиперспленизма. Обычно лучевая терапия назначается в комплексе с преднизолоном. Разовые дозы облучения составляют 0.5-1 Гр, курсовая доза — 7 Гр, суточные дозы преднизолона в этой комбинации 20-30 мг. Под влиянием этой терапии купируются явления абдоминального дискомфорта, размеры селезенки сокращаются. Положительный эффект может продолжаться около 6 мес. и дольше.

Глюкокортикоидные препараты назначаются по следующим показаниям:

- анемия гемолитического характера;

- цитопении (т.е. лейкопении, **тромбоцитопении**);
- длительная лихорадка неинфекционного происхождения;
- выраженные полиартралгии.

Суточные дозы преднизолона могут составить 30-50 г до получения положительного терапевтического эффекта, в дальнейшем доза постепенно уменьшается.

Лечение анемии производится дифференцированно в зависимости от механизма ее происхождения. При железодефицитной анемии назначается терапия железосодержащими препаратами, при В₁₂-дефицитной анемии — инъекциями витамина В₁₂. Методики лечения железо- и В₁₂-дефицитной анемии изложены в соответствующих разделах. При гемолитической анемии назначаются **глюкокортикоидные** препараты в средних или высоких дозах на 2 недели с последующей отменой или продолжением лечения в средних или небольших дозах (А. В. Демидова, 1985).

При *анемии*, обусловленной угнетением эритропоэза, применяются:

- трансфузии эритроцитарной массы;
- **андрогены** (мужчинам): сустанон-250 по 1 мл внутримышечно 1 раз в 3-4 недели 4-5 инъекций; тестостерона энантат 600 мг внутримышечно 1 раз в неделю до 6 месяцев при удовлетворительной переносимости; метилтестостерон 1-2 мг/кг массы тела в сутки;
- анаболические препараты — ретаболил 1 мл внутримышечно 1 раз в месяц 3-4 инъекции; анаболические препараты назначаются если лечение **андрогенами** невозможно (например, женщин, а также при наличии противопоказаний к **андрогенам**);
- обоснованным является лечение **рекомбинантным эритропоэтином** (**эпоэтин-альфа**). Эритропоэтин — главный регулятор эритропоэза, стимулирующий пролиферацию предшественников эритроцитов и созревание эритроцитов. Эритропоэтин синтезируется главным образом клетками проксимальных канальцев почек и в небольшом количестве в печени. **Рекомбинантный Эритропоэтин** назначается по 150 ЕД/кг 3 раза в неделю внутримышечно в течение 2-4 месяцев.

Спленэктомия при сублейкемическом миелозе производится по следующим показаниям:

- выраженная гемолитическая анемия, как аутоиммунная, так и гиперспленическая, не поддающаяся консервативной терапии и требующая частых **гемотрансфузий**;
- тромбоцитопения ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ при неэффективности консервативной терапии;

- огромная величина селезенки, рецидивирующие инфаркты селезенки, механические компрессионные явления;
- наличие **внечеченочного** портального блока.

Противопоказания к спленэктомии:

- **ДВС-синдром;**
- одновременное значительное увеличение печени;
- терминальные стадии заболевания, характеризующиеся быстрым ростом селезенки, внезапным развитием цитопении, лихорадки, **оссалгий**;
- формы заболевания с лейкоцитозом;
- наличие **тромбоцитоза**.

При правильном отборе больных для спленэктомии можно получить значительный терапевтический эффект до 5 лет и больше.

В последние годы для лечения сублейкемического миелоza применяется также **α_2 -интерферон**, он обладает антипролиферативным, иммуномодулирующим действием и подавляет фиброобразование. **α_2 -Интерферон** особенно показан при **тромбоцитемии**, назначается по 3 млн ЕД 2 раза в неделю внутримышечно. **α_2 -Интерферон** можно сочетать с небольшой дозой **гидреа**.

3. Лечение миеломоно- и моноцитарного лейкозов

Хронический моноцитарный лейкоз — вариант лейкоза, характеризующийся **моноклоновой** пролиферацией клеточных элементов моноцитопоза и значительным увеличением содержания моноцитов в крови и костном мозге при нормальном или невысоком лейкоцитозе.

При хроническом миеломоноцитарном лейкозе увеличивается содержание в костном мозге и крови моноцитов и миелоцитов.

При этих вариантах лейкоза специальное лечение долго не назначается. В случае появления признаков **прогрессирования** заболевания назначают **цитозар** по 12 мг/м² 2 раза в день подкожно в течение 14-28 дней, препараты **гидроксимочевины** в дозе 500 мг 3-6 раз в день. При развитии анемии переливается **эритроцитарная** масса, при тромбоцитопении — **тромбоцитарная** масса.

При трансформации заболевания в острый лейкоз, что происходит в терминальном периоде, применяют программы лечения острых лейкозов (см. гл. "Лечение острого лейкоза").

4. Лечение хронического мегакариоцитарного лейкоза

Хронический мегакариоцитарный лейкоз — вариант лейкоза, характеризующийся значительной гиперплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга, что проявляется выраженным увеличением количества тромбоцитов в периферической крови.

Специальное лечение при благоприятном течении заболевания не назначается. При склонности к тромбозам, эритромелалгиях назначаются антиагреганты (трентал, дипиридамол, тиклопидин), а также цитостатики (миелосан, миелобромол) в малых дозах. В терминальной стадии лечение такое же, как при хроническом миелолейкозе.

5. Лечение истинной полицитемии

Истинная полицитемия (эритремия) — хронический лейкоз с поражением клетки-предшественницы миелопоэза, неограниченной ее пролиферацией и сохранением способности к дифференцировке по всем кроветворным росткам, преимущественно эритроидному.

А. И. Воробьев и соавт. (1995) сформулировали следующие принципы лечения полицитемии:

- лечение не начинать до тех пор, пока не будет установлен точный диагноз;
- лечение индивидуализировать (у пациентов старше 70 лет использовать радиоактивный фосфор ^{32}P и кровопускания; у больных 50-70 лет — кровопускания и гидроксимочевину; у пациентов моложе 50 лет — по возможности только кровопускания);
- до начала любой другой терапии пытаться снизить гематокрит при помощи кровопусканий;
- гематокрит поддерживать на уровне 46% и ниже;
- пациентам, у которых высок риск развития тромботических осложнений, назначать цитостатические препараты;
- избегать назначения миелосупрессивных средств пациентам в возрасте до 50 лет;
- воздерживаться от плановых оперативных вмешательств до тех пор, пока болезнь не будет контролироваться в течение минимум 2 месяцев;
- избегать глубокого дефицита железа.

Показания для госпитализации (А. В. Демидова, 1992):

- значительная постцитостатическая **цитопения** (лейкоциты менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$);
- наличие свежих сосудистых осложнений;
- выраженная тяжесть заболевания;
- подозрение на трансформацию полицитемии и необходимость ее уточнения с помощью пункции селезенки, **печени**, костного мозга, **трепанобиопсии** подвздошной кости, цитогенетического исследования;
- необходимость в кровопусканиях у больных, ранее перенесших сосудистые осложнения;
- необходимость оперативных вмешательств, даже малых, таких, например, как экстракция зуба.

Во всех остальных случаях больные лечатся амбулаторно.

Лечебная программа при истинной полицитемии:

1. Лечение кровопусканиями.
2. Эритроцитаферез.
3. Цитостатическая терапия.
4. Симптоматическая терапия.

5.1. Лечение кровопусканиями

Механизм действия кровопусканий:

- разгрузка сосудистого русла от избытка крови;
- возможно уменьшение размеров селезенки, однако на стадии **миелоидной** метаплазии селезенки уменьшения ее не наблюдается;
- облегчение кожного зуда (непостоянно) в связи с удалением с кровью некоторых количеств гистамина и **серотонина**.

Показания к кровопусканиям (как самостоятельному методу лечения):

- полицитемия доброкачественного течения и небольшой давности, ее чисто эритроцитемический гематологический вариант;
- полицитемия в детородном возрасте (применение цитостатиков у лиц молодого возраста нежелательно в связи с отрицательным влиянием на половые железы);
- полицитемия в **предклимактерическом** периоде (после приема цитостатиков может развиваться преждевременный климакс, тяжело протекающий);

- рецидив эритремии после цитостатической терапии, протекающий со сниженным или нормальным количеством тромбоцитов.

Целью кровопускания является нормализация показателя гематокрита (45%) и гемоглобина (140-150 г/л), потому что при таких показателях риск сосудистых осложнений значительно снижается.

Кровопускания производятся в объеме 500 мл через день в стационаре и через 2 дня при амбулаторном лечении до нормализации показателей гематокрита и гемоглобина. У больных старческого возраста и у имеющих сердечно-сосудистые заболевания, особенно пороки сердца, перенесших нарушения мозгового кровообращения, за один раз удалять не более 350 мл крови, а интервалы между кровопусканиями увеличивают. Для облегчения кровопускания и профилактики **тромботических** осложнений в связи с реактивным усилением **тромбоцитопоза** и выделением в кровь гиперфункциональных тромбоцитов после кровопускания, рекомендуется накануне процедуры назначить **антиагрегантную** терапию (**курантил** 150-200 мг в сутки ежедневно, аспирин 0.1 мг 2 раза в сутки после еды), которая заканчивается через 1-2 недели после окончания кровопусканий.

Непосредственно перед кровопусканием можно ввести внутривенно **капельно** 400 мл реополиглюкина, а в **кубитальную** вену другой руки — 5,000 ЕД гепарина.

После нормализации показателей гематокрита и гемоглобина осмотры больного и анализы периферической крови производятся в поликлинике с частотой 1 раз в 4-6 недель, в дальнейшем, если ремиссия сохраняется — каждые 2 мес. При увеличении показателей гемоглобина и гематокрита снова проводятся кровопускания.

Лечение кровопусканиями может сопровождаться развитием реактивного **тромбоцитоза** и дефицитом железа. При количестве тромбоцитов менее $1000 \cdot 10^9/\text{л}$ показано продолжение **антиагрегантной** терапии, пока количество тромбоцитов не снизится до $400 \cdot 10^9/\text{л}$. Если же число тромбоцитов остается на прежнем уровне или даже превышает его, необходимо назначать **цитостатическую** терапию.

Дефицит железа обычно хорошо **переносится**, а если он значительно выражен (слабость, сухость кожи, выпадение волос, частые **инфекционно-воспалительные** заболевания, выраженная анемия), назначаются железосодержащие препараты. Однако после назначения железосодержащих препаратов обычно наступает рецидив эритремии, что снова требует проведения кровопусканий. В этой ситуации, как правило, одновременно назначают препараты железа и цитостатики.

Противопоказания к кровопусканиям:

- клинически выраженный дефицит железа;

- плохая переносимость кровопусканий;
- недостаточная эффективность кровопусканий;
- необходимость частых кровопусканий и удаления больших объемов крови, малый срок действия кровопусканий, развитие панцитоза и спленомегалии — т.е. прогрессирование миелопролиферации.

5.2. Эритроцитаферез

Эритроцитаферез осуществляется с помощью специальных фракционаторов крови и заключается в изъятии у больного 1000-1400 мл крови с возвращением в кровеносное русло собственной плазмы больного и возмещением удаленного объема эритроцитов изотоническим раствором натрия хлорида и реополиглюкином. Таким образом, эритроцитаферез заменяет кровопускания. Процедуры эритроцитафереза производятся с интервалами в 5-7 дней, хорошо переносятся и вызывают нормализацию показателей крови на 1-2 года.

5.3. Цитостатическая терапия

Целью цитостатической терапии является подавление повышенной пролиферативной активности костного мозга, достижение контроля над гиперпродукцией клеток крови.

Показания к цитостатической терапии:

- эритремия, протекающая с лейкоцитозом, тромбоцитозом, эритроцитозом, спленомегалией, кожным зудом, висцеральными и сосудистыми осложнениями, тяжелое течение заболевания, но только при недостаточной эффективности предшествующей терапии кровопусканиями, необходимости их частых повторений и плохой переносимости;
- осложнение заболевания клинически выраженным дефицитом железа вследствие предшествующих кровопусканий;
- пожилой возраст больных (старше 50 лет), невозможность проведения терапии кровопусканиями и контроля за ними из-за проживания больных в сельской местности, значительно отдаленной от терапевтического стационара.

Противопоказания к цитостатической терапии:

- детский и юношеский возраст больных;
- **рефрактерность** к цитостатической терапии на предыдущих этапах лечения;
- переход полицитемии в анемическую фазу заболевания вследствие чрезмерной активной цитостатической терапии на предыдущих этапах.

В ходе цитостатической терапии необходимо осуществлять гематологический контроль с частотой 1 раз в 7-10 дней в течение первых трех недель лечения и 1 раз в 5 дней в последующем. После лечения сроки исследования периферической крови — каждые 2 недели в течение трех месяцев. Лечение прерывается при снижении числа лейкоцитов до $5 \cdot 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов до $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

Применяются следующие цитостатические средства:

- радиоактивный фосфор ^{32}P ;
- цитостатики алкилирующего действия: имифос, миелосан, миелобромол, цитостоп, мелфалан (алкеран). Хлорбутин (лейкеран) не применяется в связи с выраженным мутагенным эффектом (Berk, 1986);
- антиметаболиты: 6-меркаптопурин, гидроксимочевина (гидреа), тиогуанин, цитозинарабинозид. Предпочтение отдается гидроксимочевине, а 6-меркаптопурин применяется преимущественно при бластемии.

5.3.1. Радиоактивный фосфор ^{32}P

Радиоактивный фосфор обладает антипролиферативным эффектом, подавляет все ростки гемопоэза. Назначается лицам в возрасте 70 лет и старше.

Наиболее часто применяется дробный метод лечения радиоактивным фосфором с приемом внутрь по 2-3 мС с интервалами в 5-7 дней. Курсовая доза при этом составляет 5-8 тС (всасываемость препарата — 50-70%). Существует также методика внутривенного применения ^{32}P в дозе $2.3 \text{ мС}/\text{м}^2$ (но не более 5 тС). Через 12 недель при отсутствии эффекта ^{32}P вводится повторно в дозе, превышающей первую на 25%. Через следующие 12 недель при необходимости проводится третий курс лечения с увеличением дозы снова на 25% (но не более 7 тС). Следующее введение препарата возможно не ранее 6 мес. Общая доза радиоактивного фосфора не должна превышать 15 тС. Эффективность лечения радиоактивным фосфором — 85-90%.

В 80-х годах радиоактивный фосфор отечественными гематологами перестал применяться из-за выявленного отдельными исследователями лейкозогенного эффекта. В последнее время препарат снова стал рекомендоваться, но, как правило, лицам старше 70 лет.

5.3.2. Алкилирующие цитостатики

Алкилирующие цитостатики являются аналогами иприта. Они реагируют с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая синтез ДНК и в меньшей степени РНК, в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление. Алкилирующие цитостатики легко взаимодействуют

с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вследствие чего угнетается процесс кроветворения.

Имифос — выпускается в ампулах, содержащих 0.05 г препарата. Содержимое ампулы растворяется 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно или внутримышечно. Лечение **имифосом** проводится по одной из двух схем.

Схема № 1 — 50 мг препарата, разведенного 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводятся внутривенно или внутримышечно первые 3 дня ежедневно, а затем через день.

Схема № 2 — 50 мг имифоса вводятся через день (с самого начала).

Курсовая доза имифоса при применении любой схемы лечения составляет 400-600 мг. При лечении имифосом, чаще чем при лечении другими **цитостатиками**, возникает **тромбоцитопения**. Препарат назначают преимущественно при высоком **тромбоцитозе** и выраженной **спленомегалии**, однако он эффективен и при эритромии, не сопровождающейся лейкоцитозом и **тромбоцитозом**. Ремиссии продолжаются от 1 года до 5 лет, в среднем 2-3 года.

Миелосан (милеран, бусульфан) — выпускается в таблетках по 0.002 г, назначается сначала в суточной дозе 4-6 мг, а затем, чаще всего через 2-3 недели, дозу снижают до 2 мг в сутки, в последующем переходят к поддерживающему лечению 2 мг (1 таб.) через 2-3 дня. Максимальный эффект достигается через 2-4 месяца лечения. Курсовая доза обычно составляет 180-280 мг. Поддерживающее лечение начинают не ранее чем через 3 месяца после окончания основного курса, когда исключена возможность кумуляции препарата. Миелосан предпочтителен для лечения **ПБ** стадии заболевания с выраженным тромбоцитозом и лейкоцитозом. Препарат обладает избирательным действием на мегакариоцитарный росток, побочным действием может быть развитие **тромбоцитопении**.

Миелобромол — выпускается в таблетках по 0.25 г. Его назначают по 250 мг (1 таб.) в день в течение 10-15 дней, затем через день и реже до наступления ремиссии. Курсовая доза миелобромола 7.5-10-15 г, продолжительность лечения может составить 7 мес. Ремиссия достигается у 80% больных. Лечение миелобромолом удобно в поликлинической практике. Цитопения развивается реже, чем при лечении миелосаном и имифосом. Препарат особенно эффективен в лечении **ПБ** стадии **эритромии** и **постэритромиической миелоидной** метаплазии селезенки и может применяться как средство контроля за нарастанием числа лейкоцитов и размеров селезенки.

Цитостоп — выпускается в таблетках по 0.1 г. Применяется препарат по одной из схем.

Схема № 1 — по 1 г (10 таб. по 100 мг) внутрь однократно на протяжении 7-10 дней.

Схема № 2 — по 400-600 мг в сутки (4-6 таб. по 100 мг в 2-3 приема) внутрь ежедневно на протяжении 12 и более дней до достижения курсовой дозы в 7-10 г.

Мелфелан (алкеран) — по 6-10 мг внутрь 1 раз в день до завтрака в течение 5-7 дней, а затем по 2-4 мг в день в течение трех недель и более.

5.3.3. Цитостатики-антиметаболиты

Наибольшее распространение в лечении полицитемии из этой группы получил препарат **гидроксимочевина (гидреа)**. Механизм действия этого препарата см. в разделе "Лечение хронического миелолейкоза". При полицитемии гидреа обычно назначают в дозе 15-30 мг/кг/сут (препарат выпускается в капсулах по 0.5 г) под контролем показателей периферической крови (лейкоциты, тромбоциты) 1 раз в 2 недели. Гидроксимочевина обладает незначительным **лейкозогенным** эффектом: практически увеличения частоты лейкозов при лечении гидреа не отмечается.

Гидреа по эффективности воздействия на **эритропоэз** уступает **цитостатикам** — **алкилирующим** агентам и поэтому при лечении гидреа приходится производить также кровопускания. Однако гидроксимочевина хорошо контролирует лейкоцитоз и **тромбоцитоз** и удобна для постоянной терапии. Влияние на размеры селезенки (что особенно актуально во **IIБ** стадии и **постэритремической миелоидной метоплазии**) менее выражено по сравнению с **алкилирующими цитостатиками**.

Выбор метода лечения при полицитемии производится в соответствии со следующими *рекомендациями международной группы по изучению полицитемии* (Berk, 1986):

- для больных в возрасте 70 лет и старше предпочтительно лечение радиоактивным фосфором и кровопусканиями;
- для больных моложе 50 лет, особенно женщин детородного возраста, необходимо применять только кровопускания. При наличии абсолютных показаний к применению цитостатиков в этом возрасте применяется только гидроксимочевина (гидреа, литалир). Этот препарат не учащает исходов **эритремии** в острый лейкоз, не вызывает аменореи;
- в возрасте 50-70 лет производится индивидуальный подбор терапии. При отсутствии риска тромбозов предпочтительнее кровопускания. При необходимости применения цитостатиков рекомендуется в первую очередь гидроксимочевина.

Лечение полицитемии в зависимости от стадии заболевания
(А. В. Демидова, 1993)

В *начальной стадии* можно выделить три варианта лечебной тактики:

- Отказ от всех видов активной терапии; такая лечебная тактика показана при полном субъективном благополучии, малой выраженности клинических признаков заболевания, отсутствии его **прогрессирования** при динамическом наблюдении, особенно у лиц молодого возраста, желающих иметь детей.
- Лечение кровопусканиями; показания — выраженность плевры и "сосудистых" жалоб больного.
- Цитостатическая терапия; показания — сочетание **эритремии** с выраженным атеросклерозом артерий и особенно с наличием признаков нарушения артериального кровотока в конечностях, динамических нарушений мозгового кровообращения, коронарной недостаточности, венозных тромбозов.

Лечение во ПА стадии (стадии развернутых клинических проявлений без миелоидной метаплазии селезенки)

Лечение полицитемии в этой стадии осуществляется как кровопусканиями, так и цитостатическими средствами, выбор которых производится в соответствии с вышеприведенными рекомендациями.

При чисто **эритроцитемических** формах ПА стадии цитостатики показаны, если плетора (полнокровие) достигает больших степеней тяжести, субъективно больные чувствуют себя очень плохо, лечение кровопусканиями неэффективно.

При наличии сосудистых осложнений цитостатики назначаются независимо от гематологического варианта, в этой стадии предпочтительнее имифос.

Лечение во ПБ стадии (с миелоидной метаплазией селезенки)

Лечение проводится цитостатическими средствами в целях сдерживания **миелопролиферативных** процессов (достижение полной **клинико-гематологической ремиссии** в этой стадии невозможно). Используются **гидроксимочевина**, миелосан, миелобромол, реже — имифос. Лечение радиоактивным фосфором в этой стадии не проводится из-за опасности **лейкозогенных** последствий.

Лечение постэритремической миелоидной метаплазии селезенки

ПБ стадия может завершиться периодом **постэритремической** миелоидной метаплазии селезенки, при этом происходит прогрессирующий рост селезенки и нормализация показателей красной крови за счет усиления селезеночной секвестрации эритроцитов или неэффективного **эритропоэза**. Кроме того, в этой стадии нередко нарастает лейкоцитоз и наблюдается омоложение лейкоцитарной формулы. Число тромбоцитов может быть повышенным, нормальным или сниженным. Костный мозг остается гиперклеточным, но уже имеется ретикулиновый **миелофиброз**.

В этой стадии не производятся кровопускания. Показанием к цитостатической терапии являются лейкоцитоз $> 30 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбо-

цитоз $> 600 \cdot 10^9/\text{л}$, а также прогрессирующий рост селезенки. Применяются **гидреа**, **миелобромол** или **миелосан** короткими курсами (10-20 дней). Задача лечения в этом периоде — сдерживание **миелопролиферативного** процесса: уменьшение лейкоцитоза до $10 \cdot 10^9/\text{л}$, **тромбоцитоза** — до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже, уменьшение размеров селезенки, приостановка **прогрессирования спленомегалии**. Лечение должно проводиться под строгим контролем анализа крови. При доброкачественном течении этой стадии, хороших показателях красной крови, лейкоцитозе менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$ от всех видов активной терапии следует воздержаться во избежание лейкемических исходов заболевания.

При развитии **тромбоцитопении** применяется преднизолон, в случае сочетания тромбоцитопении с лейкомизацией процесса или **миелодиспластическим** синдромом можно назначить цитозин-**арабинозид** в малой дозе (10-25 мг в сутки), **винкристин** в дозе 1 мг внутривенно 1 раз в неделю.

Лечение в III стадии (анемической)

Лечение в анемической стадии производится с учетом механизмов развития анемии. При железо- или фолиеводефицитной анемии назначается соответствующее лечение железосодержащими препаратами и фолиевой кислотой.

Если анемия обусловлена **гемодилюцией**, связанной со значительной **спленомегалией** и увеличением объема циркулирующей крови, то назначается терапия, направленная на сокращение селезенки (лучевая терапия, цитостатики), а также преднизолон.

Анемию, обусловленную недостаточным **эритроцитопоезом**, лечат **андрогенами** или анаболическими средствами (см. раздел "Лечение хронического **миелоидного лейкоза**").

Анемию аутоиммунного генеза лечат преднизолоном. Используют 2 схемы лечения:

- назначение высокой дозы преднизолона (90-120 мг в сутки) сроком на 2 недели с последующим переходом на средние и небольшие дозы при эффективном лечении и отмене преднизолона при его неэффективности;
- назначение с самого начала средних доз преднизолона (20-30 мг в сутки), а затем малых доз (15-10 мг) сроком на 2-3 месяца с последующей отменой препарата на 1-2 месяца и возобновлением лечения.

При тяжелой степени анемии возможно переливание **эритроцитарной массы**. Методом лечения анемии при полицитемии в последнее время считают спленэктомию.

Показания к спленэктомии:

- гемолитическая анемия и тромбоцитопения, обусловленные как гиперспленизмом, так и аутоиммунным механизмом; о

гемолитическом характере анемии свидетельствуют **ретикулоцитоз** и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов;

- огромная величина селезенки, обуславливающая компрессионные **осложнения**, повторные инфаркты селезенки;
- осложнение внутри- и внепеченочной портальной **гипертензией** с клиническими проявлениями.

Противопоказания к спленэктомии:

- **миелодиспластический** синдром (после удаления селезенки у этих больных вскоре может развиваться острый лейкоз);
- высокий лейкоцитоз;
- значительное увеличение печени;
- осложнение **полициемии ДВС-синдромом**;
- нарушение функционального состояния почек, сердечно-сосудистой системы;
- старческий возраст (ухудшается переносимость операции).

При исходе полициемии в острый лейкоз лечение проводится так, как это описано в гл. "Лечение острого лейкоза".

При исходе полициемии в хронический миелолейкоз лечение проводится с помощью **гидроксимочевины**, миелосана, **миелобромола** (см. раздел "Лечение хронического миелолейкоза").

5.4. Симптоматическая терапия

При тромбозах сосудов проводится лечение **антиагрегантами** (аспирином 0.165-0.3 г в сутки, **курантилом** по 0.15 г в сутки, **тиклопидином** по 0.2 г в сутки), вводится гепарин внутривенно или под кожу живота 5000-10,000 **ЕД** 2-4 раза в день под контролем времени свертывания крови.

При острых тромбофлебитах назначается местное лечение: обкладывание ноги пузырями со льдом в первые сутки, гепариновая мазь и мазь Вишневского в последующие дни.

При выраженных кровотечениях вводится внутривенно капельно аминокaproновая кислота 5% раствор 150 мл, внутривенно **струйно** свежемороженая плазма 400 мл, применяются местно **гемостатическая** губка, примочки с аминокaproновой кислотой.

Эритромелалгия (нарушение микроциркуляции в виде приступов острых жгучих болей в пальцах или подошвах ног на фоне покраснения этого участка) лечится **индометацином** или вольтареном (по 0.25 г внутрь 3-4 раза в день после **еды**), а также антиагрегантами. При резко выраженной **эритромелалгии** и отсутствии эффекта от вышеуказанных мероприятий назначается лечение гепарином.

При динамическом нарушении церебрального кровообращения вводится внутривенно капельно реополиглюкин, кавинтон, назначаются внутрь **антиагреганты**.

Мочекислый диатез бессимптомный или с клиническими проявлениями (подагра, мочекаменная болезнь) лечится приемом внутрь **аллопуринола** (0,2-1 г в сутки), **ингибирующего** синтез мочевой кислоты. Рекомендуются также обильное питье щелочных вод, **ощелачивающая** диета.

Для лечения кожного зуда используются **антигистаминные** средства (**димедрол, пипольфен, тавегил, диазолин, фенкарол** и др.), **периактин (ципрогептадин)** по 4 мг внутрь 3 раза в день (препарат обладает **антигистаминовым** и **антисеротониновым** действием). Иногда эффективен блокатор **H₂-гистаминовых** рецепторов **циметидин**, который применяется внутрь по 0,3 г 3 раза в день.

Для лечения артериальной **гипертензии** рекомендуются антагонисты кальция, **клофелин, β-адреноблокаторы**.

6. Лечение хронического лимфолейкоза

Хронический лимфолейкоз — вариант лейкоза с поражением лимфоцитарного ростка, характеризующийся избыточным образованием морфологически зрелых, но функционально неполноценных лимфоцитов.

Лечебная программа:

1. Режим больного.
2. Цитостатическая терапия.
3. Лечебный лимфоцитаферез.
4. Лучевая терапия.
5. Спленэктомия.
6. Глюкокортикоидные препараты.
7. Лечение инфекционных осложнений.

6.1. Лечебный режим

Хронический лимфолейкоз отличается сравнительно более благоприятным течением по сравнению с другими формами лейкозов и длительное время не требует цитостатической терапии. В начальной стадии заболевания рекомендуются лишь общетерапевтические мероприятия: рациональный режим труда и отдыха; благоприятная психоэмоциональная окружающая обстановка; полноценное хорошо сбалансированное питание, обогащенное витаминами; тщательный уход за полостью рта; санация всех очагов инфекции (мера профилактики тяжелых инфекционно-

воспалительных процессов, к которым весьма предрасположены больные в связи с иммунологической недостаточностью).

6.2. Цитостатическая терапия

Хронический лимфолейкоз длительное время не требует специального химиотерапевтического лечения.

Показания к цитостатической терапии:

- ухудшение общего состояния больного, быстрое увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов, появление лейкоцитарной инфильтрации нервных стволов, некроветворных органов, что приводит к болевому синдрому или нарушению функции;
- неуклонное нарастание уровня лейкоцитов ($100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более).

Применяются следующие цитостатические средства.

Хлорбутин (лейкеран, **хлорамбуцил**) — относится к алкилирующим соединениям (механизм действия **алкилирующих** соединений см. в разделе "Лечение полицитемии"), выпускается в таблетках по 0.002 и 0.005 г. Препарат принимают внутрь в дозах от 4 до 10 мг в день, общая доза на курс лечения колеблется в зависимости от исходного количества лейкоцитов и темпа их снижения и составляет от 80 до 700 мг. При лейкоцитозе $40-90 \cdot 10^9/\text{л}$ хлорбутин назначают по 10 мг 1-3 раза в неделю; при более высоком содержании лейкоцитов — ежедневно или через день, а при гиперлейкоцитозе более $300 \cdot 10^9/\text{л}$ разовая доза увеличивается до 15 мг. Снижение количества лейкоцитов начинается на 2-3-й неделе лечения, при уменьшении лейкоцитоза до $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$ хлорбутин отменяют и назначают вновь при нарастании лейкоцитоза, размеров лимфоузлов. Поддерживающая доза **хлорбутина** составляет 5-10 мг 1-2 раза в неделю.

Циклофосфан — выпускается в таблетках по 0.05 г и в ампулах, содержащих 0.2 г препарата, относится к **алкилирующим** соединениям, назначается при значительном увеличении лимфатических узлов, селезенки и при сублейкемическом уровне лейкоцитов в крови. Препарат вводится внутривенно или внутримышечно по 400 мг ежедневно или через день, реже по 600 мг через 2-3 дня. Курсовая доза в среднем составляет 8-14 г. После курсовой терапии назначается поддерживающая терапия: 2 раза в неделю по 200-400 мг внутривенно или внутримышечно, реже — внутрь.

Пафенцил — выпускается в таблетках по 0.025 г, относится к алкилирующим соединениям, назначается при высоком лейкоцитозе ($200 \cdot 10^9/\text{л}$ и более), значительном увеличении лимфоузлов и селезенки в разовой дозе 25-75 мг ежедневно или через 1-3 дня. Общая курсовая доза 500-1200 мг. Прием прекращают при количестве лейкоцитов $40-60 \cdot 10^9/\text{л}$.

Пропсидин — относится к алкилирующим соединениям, выпускается во флаконах, содержащих 0.1 и 0.05 г препарата в виде лиофилизированного порошка. Растворяется изотоническим раствором натрия хлорида из расчета 10-20 мг в 1 мл раствора. Препарат вводится внутривенно или внутримышечно по 50-75 мг, при хорошей переносимости — 100-150 мг в сутки. Курсовая доза составляет 2-3.5 мг.

Спиробромин — алкилирующее соединение, выпускается в ампулах по 5 мл с содержанием 0.1 г препарата, растворяется изотоническим раствором натрия хлорида. Обладает небольшим цитопеническим эффектом, вводится внутривенно 500-800 мг 1 раз в день в течение 10-12 дней. При поражении внутригрудных лимфоузлов можно вводить **внутриплеврально** в дозе 500-1000 мг после эвакуации экссудата. Вызывает положительный эффект при поражении кожи **лейкозным** процессом.

Полихимиотерапия включает препараты-цитостатики с различным механизмом действия.

Показаниями к полихимиотерапии являются:

- опухолевый вариант хронического лимфолейкоза, опухолевая прогрессия;
- синдром Рихтера (быстрое увеличение размеров одного или нескольких лимфоузлов и селезенки на фоне относительно спокойного или, напротив, прогрессирующего течения хронического лимфолейкоза);
- пролимфоцитарный вариант хронического лимфолейкоза;
- бластный криз.

Применяются следующие схемы полихимиотерапии (Ф. Э. Файнштейн, 1992):

- **Циклофосфан** (800 мг 1 раз в неделю или 400 мг через день) и **винкристин** (2 мг 1 раз в неделю) в течение 3-5 недель.
- Схема ЦВП: **циклофосфан** в течение 5 дней в суточной дозе 400 мг/м², **винкристин** в 1-й день 1.4 мг/м², **преднизолон** в течение 5 дней в суточной дозе 40 мг/м². Интервалы между циклами обычно 2-4 недели. Количество циклов определяется индивидуально. При достижении ремиссии назначают поддерживающее лечение **циклофосфаном** (400 мг 1 раз в неделю) или **хлорбутином** (10 мг 1 раз в неделю). При наступлении стойкого улучшения лечение прекращается, можно повторять циклы через 2-4 мес.
- Схема ЦПП: **циклофосфан** по 200-400 мг (из расчета 3.5-4 мг/кг ежедневно или через день), **пафенцил** по 25-50 мг ежедневно или через день, **преднизолон** по 40 мг/м² ежедневно. Лечение проводят в течение 2-4 недель; повторять циклы

можно через 2-4 недели в зависимости от клинической симптоматики заболевания.

- Схема СНОР: циклофосфан 750 мг/м^2 внутривенно в 1-й, 8-й дни, адриаамин 50 мг/м^2 внутривенно в 1-й, 8-й дни, винкристин 1.4 мг/м^2 внутривенно в 1-й, 8-й дни, преднизолон 100 мг внутрь с 1-го по 5-й день, 14-й день.
- Схема ВАМП применяется преимущественно при костномозговой форме хронического лимфолейкоза: винкристин 2 мг/м^2 внутривенно во 2-й и 9-й дни; амептерин (метотрексат) 20 мг/м^2 внутривенно или внутримышечно в 1-й, 5-й, 9-й дни; 6-меркаптопурин 60 мг/м^2 внутрь ежедневно; преднизолон 40 мг/м^2 внутрь ежедневно. Длительность курса ВАМП-терапии 10 дней.
- Схема ЦВАМП проводится так же, как программа ВАМП, но дополнительно применяется еще циклофосфамид в дозе $150\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ внутривенно во 2-, 4-, 6-, 8-, 10-й дни. Схема применяется при выраженном опухолевом росте лимфоидной ткани, в том числе внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов.
- Программа М-2: в 1-й день вводятся внутривенно винкристин 2 мг , циклофосфан 600 мг , BCNU (кармустин) 0.5 мг/кг ; кроме того, внутрь мелфелан (алкеран) 0.25 мг/кг 1 раз в день 4 дня подряд; преднизолон 1 мг/кг/сут 7 дней, затем $1/2$ этой дозы 7 дней и $1/4$ дозы следующие 15-35 дней. Программа рекомендуется при прогрессирующей форме хронического лимфолейкоза с нарастающим лейкоцитозом, увеличением лимфоузлов, интоксикацией.

В ходе цитостатической терапии необходимо тщательно контролировать анализ крови и помнить о возможных побочных эффектах: лейкопении, тромбоцитопении, токсическом гепатите, диспептических явлениях.

6.3. Лимфоцитаферез

Лечебный лимфоцитаферез применяется при гиперлейкоцитозе более $200 \cdot 10^9/\text{л}$, анемии, тромбоцитопении, препятствующих проведению цитостатической терапии, а также при развитии резистентности к цитостатикам. Так как лейкоцитаферез может сопровождаться потерей нормальных антител, то его целесообразно сопровождать введением гамма-глобулина. Лейкоцитаферез осуществляют на сепараторах клеток крови или методом прерывистого центрифугирования.

6.4. Лучевая терапия

Показанием к лучевой терапии является преимущественное и резко выраженное увеличение отдельных групп лимфатических

узлов и селезенки, а также генерализованная **лимфаденопатия**. Наиболее эффективна дистанционная гамма-терапия. При локальном облучении разовая доза составляет 1.5-2 Гр. Лучевая терапия приводит к уменьшению размеров селезенки, лимфоузлов. Как правило, в зоне облучения **лимфоидная** инфильтрация не рецидивирует (А. И. Воробьев, 1985).

6.5. Спленэктомия

Показаниями к спленэктомии являются:

- **спленомегалия**, не поддающаяся влиянию лучевой и цитостатической терапии и создающая выраженный абдоминальный дискомфорт, вызывающая явления компрессии органов брюшной полости;
- частые инфаркты селезенки;
- варианты заболевания, протекающие с преимущественной **спленомегалией** и сублейкемическим лейкоцитозом;
- **волосатоклеточный** лейкоз, характеризующийся спленомегалией, глубокой **эритро-, тромбоцито- и гранулоцитопенией**;
- аутоиммунная гемолитическая анемия и **тромбоцитопения**, не поддающаяся лечению **глюкокортикоидами**.

6.6. Лечение глюкокортикоидными препаратами

Глюкокортикоиды быстро приводят к уменьшению лимфоузлов, интоксикации, улучшению самочувствия, нормализации температуры тела. Однако наряду с этим **глюкокортикоиды** способствуют развитию **инфекционно-воспалительных** процессов, увеличению количества лейкоцитов в крови и возобновлению симптомов лимфолейкоза после отмены препаратов. Поэтому глюкокортикоиды назначаются лишь по строгим *показаниям*:

- аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, развившиеся на фоне хронического лимфолейкоза; в этой ситуации назначается преднизолон в суточной дозе не менее 80 мг;
- сублейкемический вариант хронического лимфолейкоза, протекающий со значительным увеличением лимфоузлов, печени, селезенки, когда невозможно использовать лучевую или **цитостатическую** терапию или заболевание резистентно к этим методам лечения;
- цитопения вследствие лечения цитостатическими средствами, в частности, геморрагический **тромбоцитопенический** синдром; в этих ситуациях назначают преднизолон в суточной дозе 60-120 мг;

- проведение курсов полихимиотерапии, включающих предни-
зон

6. Лечение инфекционных осложнений

Для лечения инфекционно-воспалительных процессов у больных хроническим лимфолейкозом применяются антибиотики широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды), иммуноглобулин

7. Лечение "волосатоклеточного" лейкоза

"Волосатоклеточный" лейкоз является особой формой хронического лимфолейкоза, при котором лимфоциты имеют ряд морфологических признаков: выросты цитоплазмы в виде ворсинок и ядро, напоминающее ядро бластных клеток.

Заболевание характеризуется увеличением селезенки, отсутствием увеличения периферических лимфоузлов, а также выраженной цитопенией.

В лечении "волосатоклеточного" лейкоза используются следующие методы:

- спленэктомия (приводит к уменьшению интоксикации, улучшает показатели периферической крови);
- рекомбинантный α_2 -интерферон (интрон) 3 млн ЕД 3 раза в неделю внутримышечно в течение нескольких месяцев;
- пентостатин (2-дезоксикоформицин) — цитостатический препарат, дающий положительный эффект у 90% больных и у 50% резистентных к α_2 -интерферону; применяется в дозе 4 мг/м² 1 раз в 2 недели, 5-12 инъекций для достижения ремиссии;
- у некоторых больных эффективен хлорбутин (2-4 мг в день длительно).

8. Лечение парапротеинемических гемобластозов

Парапротеинемические гемобластозы — это опухоли, исходящие из иммунокомпетентных клеток, способные секретировать патологический моноклоновый иммуноглобулин (парапротеин). К парапротеинемическим гемобластозам относятся **миеломная болезнь и болезнь Вальденстрема**.

Миеломная болезнь — злокачественная опухоль, исходящая из плазматических клеток, продуцирующая патологический парапротеин.

Лечебная программа при миеломной болезни:

1. Цитостатическая терапия.
2. Локальная лучевая терапия.
3. Лечение α_2 -интерфероном.
4. Лечение и профилактика осложнений, симптоматическая терапия.
5. Трансплантация костного мозга.

8.1. Цитостатическая терапия

У соматически и гематологически компенсированных больных (стадии IА и ПА) при отсутствии абсолютных показаний к применению цитостатиков (боли, угроза переломов в связи с наличием очагов остеолита в костях) применяется выжидательная тактика с ежемесячным контролем показателей крови и уровня парапротеина.

При наличии симптомов нарастания опухолевой массы (появление выраженных болей, анемии, рост количества парапротеина) Цитостатическая терапия является обязательной.

Главным цитостатическим препаратом при миеломной болезни является сарколизин (**алкеран**), основной программой химиотерапии — сочетание сарколизина (**алкерана**) с преднизолоном. Другие комбинации химиотерапевтических средств назначаются при резистентности к сарколизину и преднизолону и непереносимости этих средств.

Сарколизин — **алкилирующее** соединение, подавляет пролиферацию опухолевых клеток и развитие **гиперплазированных** клеток, выпускается в таблетках для приема внутрь по 0.01 г.

Преднизолон — подавляет опухолевую гиперплазию **иммунокомпетентных** клеток и гиперсекрецию парапротеина, повышает чувствительность к цитостатической терапии.

Приводим схемы цитостатической терапии (Н. Е. Андреева, (1992).

А. Пролонгированная терапия умеренными дозами цитостатиков с поддерживающим лечением ударными **прерывистами** курсами.

Показания: поздно диагностированные случаи болезни (стадия III).

Схема 1. Сарколизин — 10 мг в день внутрь ежедневно или через день в зависимости от исходных показателей уровней лейкоцитов и тромбоцитов и скорости их снижения под влиянием лечения. Ориентировочно при отсутствии почечной недостаточности ежедневный прием 10 мг сарколизина можно рекомендовать при уровне лейкоцитов $> 3 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$, на курс 250-350 мг сарколизина. Преднизолон — 10 мг/м² в день внутрь в течение курса терапии. Неробол — 10-15 мг в день внутрь (или

ретаболил 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю). Перерыв — 4 недели, далее поддерживающее лечение по схеме 1 п. В.

Вместо сарколизина в настоящее время предпочтительно использовать его **левоовращающий** изомер — **алкеран (мелфелан)** в таблетках по 2 или 5 мг. 10 мг сарколизина соответствуют 7.5 мг алкерана.

Схема 2. То же, что в схеме 1, + винкристин 1 мг/м² 1 раз в 2 недели внутривенно до конца курса. Перерыв — 4 недели, далее поддерживающее лечение по схеме 2 п. В. Введение винкристина противопоказано при наличии полиневрита.

Схема 3. **Циклофосфан** 400 мг внутривенно через день, на курс 8-10 г. Преднизолон, неробол, ретаболил, как в схеме 1. Перерыв — 3 недели, далее поддерживающее лечение по схеме 3 п. В.

Схема 4. То же, что в схеме 3, + винкристин 1 мг/м² 1 раз в 2 недели внутривенно до конца курса. Перерыв — 3 недели, далее поддерживающее лечение, как в схеме 4 п. В.

В. Ударная прерывистая терапия.

Показания: стадии I и II миеломной болезни (кроме вялотекущих форм), поддерживающая терапия после курсового лечения по схемам п. А.

Схема 1. Сарколизин — 20 мг в день внутрь с 1-го по 4-й дни. Преднизолон — 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й дни цикла с постепенным снижением дозы с 5-го дня лечения и отменой на 9-й день. Перерыв — 4-6 недель (от 1-го дня лечения). Доза преднизалона снижается в каждом последующем курсе на 5-10 мг в сутки. К концу 1-го года лечения при отсутствии выраженной лейко- и **тромбоцитопении** в межкурсовых периодах лечение продолжается без **преднизалона**. Неробол — 10-15 мг в день в течение 2 недель каждого месяца независимо от приема основных препаратов.

У больных преклонного возраста сарколизин применяется в дозах по 10 мг в день на фоне 10-15 мг преднизалона в течение 8 дней.

Схема 2. То же, что в схеме 1, + винкристин 1 мг/м² внутривенно на 9-й или 14-й день курса.

Схема 3. **Циклофосфан** — 1 г/м² внутривенно в 1-й день (или по 400 мг в день с 1-го по 4-й день). Преднизолон и неробол — так же, как в схеме 1. Перерыв — 3 недели (от 1-го дня лечения).

Схема 4. Циклофосфан, преднизолон, неробол, как в схеме 3 + винкристин внутривенно, как в схеме 2. Перерыв — 3 недели (от 1-го дня лечения).

С. Полихимиотерапия резерва.

Показания: первично и вторично резистентные формы (фазы), терминальная стадия болезни.

Схема 1 (программа М-2). Винкристин — 1.5-2 мг внутривенно в 1-й день. **VCNU** (кармустин) — 1 мг/кг внутривенно в 1-й

день или **CCNU** (белустин, **ломутсин**) — 80-120 мг внутрь в 1-й день. **Циклофосфан** — 700-1000 мг внутривенно в день. **Сарколизин** — 10 мг (или **алкеран**, мелфелан 7.5 мг) внутрь с 1-го по 7-й день или с 1-го по 10-й день. **Преднизолон** — 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й день, далее равномерное снижение дозы до 21-го дня курса, отмена на 22-й день. Перерыв — 3-4 недели (после отмены **преднизолона**).

Схема 2. **Сарколизин** — 10 мг (или **алкеран** 7.5 мг) внутрь с 1-го по 4-й день. **Циклофосфан** — 300 мг/м² внутривенно в 1-й день. **BCNU** — 30 мг/м² внутривенно (или **CCNU** — 80 мг внутрь) в 1-й день. **Преднизолон** — 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й день с последующим снижением по 10 мг в день до отмены. Перерыв — 2-4 недели после отмены **преднизолона**.

Схема 3. **Сарколизин** — 20 мг внутрь с 1-го по 4-й день. **Адриабластин** — 50 мг внутривенно в 1-й день. **Преднизолон** — 60 мг/м² внутрь с 1-го по 4-й день с последующим снижением дозы по 10 мг в день до отмены. **Винкристин** — 1.5-2 мг внутривенно в 1-й и 9-й дни. Перерыв — 3-4 недели после отмены **преднизолона**.

Схема 4. То же, что в схеме 3, но вместо **сарколизина** — **циклофосфан** 200 мг в день внутривенно.

Схема 5. **BCNU** — 50 мг/м² внутривенно в 1-й день. **Циклофосфан** — 200 мг/м² сразу после **BCNU** в 1-й день. **Адриабластин** — 30 мг/м² внутривенно на 2-й день. **Преднизолон** — 60 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день. Перерыв — 4 недели (от 1-го дня лечения).

Для лечения резистентных форм миеломной болезни можно использовать, кроме **вышеприведенных** схем полихимиотерапии, **хлорбутин** с **преднизолоном**, а также комбинации высоких доз **циклофосфана** (2400 мг/м² внутривенно в день) с **адриабластином** (60 мг/м² внутривенно на 9-й день) и **преднизолоном** (100 мг с 1-го по 5-й день со снижением дозы и отменой к 14-му дню).

Лечение миеломной болезни считается эффективным только у тех больных, у которых имеются стабильные или увеличивающиеся показатели гемоглобина больше 90 г/л, сывороточного альбумина больше 30 г/л и у которых количество и размеры **остеодеструктивных** очагов не возрастают, а уровень кальция не превышает нормы. Эффективность оценивают через 3 месяца от начала лечения.

Д. Программы интенсивной полихимиотерапии.

Показания: **резистентность** к вышеприведенным методам лечения, а также в самом начале заболевания при наличии **клинико-лабораторных** признаков плохого прогноза (выраженная миелодепрессия, быстрый, в течение недель, рост опухоли, ранняя лейкоцизация **миеломы**, развитие миелемии — режкого сдвига лейкоцитарной формулы влево, **эритрокариоцитоза**).

Программа М-2 + **адриабластин**. То же, что в программе М-2, + **адриабластин** внутривенно в 1-й день курса 30-50 мг/м². При

удовлетворительных показателях крови (лейкоцитов $> 2.5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$) та же доза **адриабластина** вводится на 14-й день курса. Доза преднизолона в этом курсе может быть повышена до 90 мг в течение первых 7 дней, снижение проводится с 8-го дня по 5 мг до отмены. Длительность перерыва после курса лечения 3-4 недели.

Программа **АВСМР**. Адриабластин — 30 мг/м^2 внутривенно в 1-, 2-, 8-, 14-, 20-й дни. BCNU — 30 мг/м^2 внутривенно в те же дни, что и адриабластин. Циклофосфан — 100 мг/м^2 внутрь в 1-4-й дни 5-, 11-, 17-й недели. Алкеран (мелфалан) — 6 мг/м^2 перорально в те же дни, что и циклофосфан. Преднизолон — 60 мг/м^2 внутрь в 1-5-й дни 1-, 3-, 5-, 7-й недели.

Программа **VMCP** ↔ **VBAR** (чередование с интервалами в 3 недели от первого дня лечения).

VMCP:

- винкристин — 1 мг/м^2 в 1-й день;
- алкеран (мелфалан) — 5 мг/м^2 в 1-4-й дни;
- циклофосфан — 100 мг/м^2 в 1-4-й дни;
- преднизолон — 60 мг/м^2 в 1-4-й дни.

VBAR:

- винкристин — 1 мг/м^2 в 1-й день;
- BCNU — 25 мг/м^2 в 1-й день;
- адриабластин — 30 мг/м^2 в 1-й день;
- преднизолон — 60 мг/м^2 в 1-4-й дни.

Программа **VAD**. Винкристин — 0.4 мг/м^2 и адриабластин — 9 мг/м^2 в 1-4-й дни постоянно внутривенно через двухходовый катетер при помощи инфузомата. Дексаметазон — 40 мг внутрь в один прием утром в 1-4-й, 9-12-й дни, по 40 мг в 17-20-й дни, 40 мг в 28-й день — начало следующего курса.

Программа **VAMP**. То же, что в программе **VAD**, но вместо **дексаметазона** — метилпреднизолон 1 г/м^2 внутривенно в течение 5 дней (постоянное введение), в 1-й день вводится только метипред, а со 2-го дня — метипред, адриабластин, винкристин.

8.2. Локальная лучевая терапия

Лучевая терапия назначается при наличии очагов крупной костной деструкции, резко выраженных локальных болях, обусловленных переломами и не купирующихся химиотерапией, а также корешковом синдроме при компрессии тел позвонков, значительных размерах мягкотканых опухолей (Ф. Э. Файнштейн, 1995). Разовые дозы на очаг составляют 75-200 Гр (в зависимости от локализации), суммарные дозы — 2500-4000 Гр.

8.3. Лечение α_2 -интерфероном

Механизм действия α_2 -интерферона изложен в главе "Лечение хронического миелолейкоза". Используются следующие программы применения α_2 -интерферона при миеломе:

- 10 млн ЕД подкожно или внутримышечно в 1-7-й дни. перерыв — 2 недели, далее по 3 млн ЕД подкожно или внутримышечно через день постоянно до развития рефрактерное™ или непереносимости препарата;
- 3 млн ЕД подкожно или внутримышечно в 1-10-й дни, далее 3 млн ЕД через день или через 2 дня постоянно до развития резистентности или непереносимости;
- 3 млн ЕД подкожно или внутримышечно через день или 2 раза в неделю в перерывах между курсами успешной химиотерапии для поддержания ее эффекта;
- сочетание курсов химиотерапии и α_2 -интерферона (дозы те же).

8.4. Лечение и профилактика осложнений, симптоматическая терапия

При развитии *инфекционно-воспалительных осложнений* проводится лечение антибиотиками широкого спектра действия, кроме того, назначаются внутримышечно высокие дозы лечебного иммуноглобулина — 7-10 доз ежедневно или через день. Обязательно рекомендуется обильное питье, дезинтоксикационная терапия (внутривенное капельное введение гемодеза, 5% глюкозы, раствора Рингера).

Лечение *почечной недостаточности* включает диету с ограничением белков, диуретики, *противоазотемические средства*, проведение повторных процедур плазмафереза с удалением 1-1.5 л плазмы 2-3 раза в неделю, *гемосорбцию*, в тяжелых случаях — гемодиализ (подробно см. гл. "Лечение хронической почечной недостаточности").

Лечение *гиперкальциемии* осуществляется методом форсированного диуреза, комплексной цитостатической и глюкокортикоидной терапией, применением кальцитрина (см. гл. "Лечение гиперпаратиреоза").

Лечение *остеопороза* заключается в применении кальцитрина, анаболических средств, правильной цитостатической терапии (подробно см. гл. "Лечение гиперпаратиреоза").

Для устранения *гиперурикемии* назначаются аллопуринол (*милурит*) по 300-400 мг в сутки, обильное щелочное питье.

При *опухолевой компрессии* спинного мозга назначаются локальная лучевая терапия, интенсивная полихимиотерапия, при отсутствии эффекта производится хирургическая декомпрессионная

ламинэктомия в сочетании с пластическими приемами, обеспечивающими фиксацию позвоночника (**спондилодез**). Профилактикой патологических переломов в опорных частях скелета является локальная лучевая терапия при подозрении на возможный перелом.

8.5. Трансплантация костного мозга

Трансплантация костного мозга при миеломной болезни пока не является общепринятым методом лечения. Однако Е. П. Иванов и В. Е. Иванов (1994) указывают, что в последние годы множественная миелома вошла в перечень показаний для **аллотрансплантации** костного мозга. Первые результаты обнадеживают, хотя у больных среднего возраста (более 40 лет) часто возникают осложнения (**Bensigner**, 1990). Вероятно, более эффективна трансплантация у лиц молодого возраста.

Болезнь Вальденстрема (макроглобулинемия Вальденстрема) — хронический **В-клеточный** лейкоз, характеризующийся лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией с продукцией моноклонального парапротеина М (**IgM**).

В ранних стадиях при отсутствии признаков прогрессирования заболевания лечение не проводится. При появлении признаков **прогрессирования** (увеличение печени, **селезенки**, лимфоузлов) назначается цитостатическая терапия, чаще всего **хлорбутин** в суточной дозе 6-8 **мг** в течение 2-4 недель. После достижения ремиссии переходят на дозу 2-4 **мг** ежедневно или через день. Лечение длится неопределенно долго, так как после отмены препарата развивается рецидив.

При неэффективности **хлорбутина**, а также при выраженной **спленомегалии** и **лимфаденопатии** применяют **циклофосфамид** в дозе 50-200 **мг** в сутки ежедневно. Лечение **циклофосфамидом** можно сочетать с местной лучевой терапией.

При неэффективности монотерапии применяют комбинации цитостатических средств, например, программу М-2 (см. "Лечение миеломной болезни").

При развитии цитопении и кровоточивости **цитостатическую** терапию сочетают с периодическими курсами **глюкокортикоидных** препаратов (например, 40-60 **мг** преднизолона в сутки с постепенным уменьшением дозы).

Огромное значение имеет интенсивный плазмаферез, который проводят 2-3 раза в неделю, удаляя за 1 процедуру от 1200 до 2000 **мл** плазмы и более (всего производится не менее 10 процедур). Удаленный объем плазмы замещается равным объемом **трансфузионных** сред (альбумином, свежезамороженной плазмой). Вместе с плазмой удаляются патологические **парапротеины**. Цитостатическая и **глюкокортикоидная** терапия во время проведения **плазмафереза** продолжается.

Лечение геморрагических диатезов

Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) — форма геморрагического диатеза, обусловленного ускоренным разрушением тромбоцитов под влиянием **антитромбоцитарных аутоантител**, причина происхождения которых неизвестна.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура является аутоиммунным заболеванием. Тромбоцитопения развивается в результате воздействия **антитромбоцитарных** антител класса **IgG**. Срок жизни тромбоцитов в периферической крови при этом заболевании резко укорочен (от нескольких часов до 1-2 дней вместо 8-10 дней у здоровых людей). Секвестрация тромбоцитов происходит в системе фагоцитирующих **мононуклеаров**, в основном в селезенке, а также в печени.

Лечебная программа:

1. Лечение глюкокортикоидами.
2. Спленэктомия.
3. Лечение негормональными иммунодепрессантами.
4. Лечение даназолом.
5. Лечение иммуноглобулином.
6. Лечение $\alpha 2$ -интерфероном.
7. Плазмаферез.
8. Трансфузия концентрата тромбоцитов.
9. Симптоматическое лечение геморрагического синдрома.
10. Растительные гемостатические средства.

1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоидная терапия является одним из основных методов лечения болезни Верльгофа.

Механизм действия **глюкокортикоидов** при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре:

- нарушают взаимодействие антитромбоцитарных антител с антигенами тромбоцитов, что уменьшает их разрушение;

- уменьшают секвестрацию тромбоцитов в селезенке за счет снижения фагоцитарной активности **макрофагов**, вследствие чего количество тромбоцитов возрастает.

Глюкокортикоидную терапию назначают практически сразу же после установления диагноза заболевания или при его рецидиве. Наиболее часто применяют **преднизолон** или **метилпреднизолон** (урбазон), суточная доза составляет 1-1.5 мг/кг массы тела больного, т.е. для взрослых в среднем 60-90 мг. Для увеличения числа тромбоцитов преднизолон необходимо принимать не менее 2 недель в первоначальной дозе. При повышении уровня тромбоцитов более чем до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ дозу преднизолона постепенно снижают. Длительность курса глюкокортикоидной терапии обычно составляет 4-6 недель (иногда до 4 месяцев).

Если первоначальная доза преднизолона не дает эффекта, ее можно увеличить в 2-4 раза на 5-7 дней.

При крайне тяжелой **тромбоцитопении** и очень выраженных явлениях геморрагического синдрома рекомендуется проведение **пульс-терапии метилпреднизолоном** (метипредом): препарат вводится внутривенно капельно в дозе 1000 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на дозу 1-1.5 мг/кг массы тела в сутки.

Если первый курс глюкокортикоидной терапии вызвал полную **клинико-гематологическую ремиссию**, но в дальнейшем развился рецидив, то есть основания ожидать хорошего эффекта и от второго курса терапии. Если первый курс лечения глюкокортикоидами оказался неэффективным, то маловероятно, что последующие курсы приведут к полноценной ремиссии.

Увеличение числа тромбоцитов и купирование геморрагического синдрома наблюдаются у 70-90% больных, но полная клинико-гематологическая ремиссия с нормализацией уровня тромбоцитов в периферической крови наступает лишь у 25% больных (по некоторым данным, у 15-60%).

Побочные явления и противопоказания к глюкокортикоидам изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

2. Спленэктомия

Показаниями к **спленэктомии** являются:

- отсутствие эффекта после глюкокортикоидной терапии. По данным Ф. И. Комарова и И. Н. Бокарева (1992), **спленэктомия** рекомендуется больным с длительностью заболевания более 1 года при наличии 2-3 обострений после глюкокортикоидной терапии;
- наличие серьезных осложнений глюкокортикоидной терапии, что делает невозможным лечение этими препаратами;
- рецидивы тромбоцитопении после отмены глюкокортикоидов;

- абсолютные показания к **спленэктомии** — тяжелый геморрагический и **тромбоцитопенический** синдромы с множественными или значительными геморрагиями в области лица, на языке, склерах, головная боль с **менингеальными** знаками (кровоизлияния в мозг и его оболочки), геморрагии в сетчатку глаза, очень низкое содержание тромбоцитов в крови (З. С. Баркаган, 1995).

Механизм положительного действия спленэктомии заключается в уменьшении разрушения тромбоцитов, увеличении продолжительности их жизни.

В день операции и в послеоперационном периоде дозу преднизолона увеличивают в 2 раза по сравнению с дозой, применявшейся в процессе лечения. Лечение **глюкокортикоидами** после спленэктомии продолжается до тех пор, пока не нормализуется число тромбоцитов, затем эти препараты постепенно отменяют. Обычно после спленэктомии наблюдается быстрый подъем уровня тромбоцитов в крови, поэтому операция может оказаться чрезвычайно эффективной у больных с угрожающим жизни кровотечением.

Полные и стойкие ремиссии у больных с **идиопатической тромбоцитопенической** пурпурой после спленэктомии наступают у 50-60% больных. **Рецидивирование тромбоцитопении** после удаления селезенки может быть обусловлено добавочной селезенкой или повышенным разрушением тромбоцитов в печени. При наличии добавочной селезенки ее следует удалить, что может привести к ремиссии.

При остро протекающей идиопатической тромбоцитопении с выраженным геморрагическим синдромом может понадобиться срочная **спленэктомия**, которая производится на фоне интенсивной **глюкокортикоидной** терапии и трансфузий тромбоцитов.

При обострении тромбоцитопенической пурпуры во время беременности спленэктомия производится при любом сроке беременности, если имеются тяжелые геморрагии, угрожающие жизни больной и не купирующиеся консервативными методами.

3. Лечение негормональными иммунодепрессантами

Основным показанием к лечению негормональными иммунодепрессантами (цитостатиками) является неэффективность глюкокортикоидной терапии и спленэктомии (т.е. сохранение тяжелой тромбоцитопении после спленэктомии).

Механизм положительного действия терапии негормональными иммунодепрессантами заключается в подавлении продукции **аутоантител** против тромбоцитов, что ведет к уменьшению их разрушения и увеличению длительности их жизни.

Лечение негормональными **иммунодепрессантами** проводится в гематологическом стационаре. Применяется **винкристин** 1-2 мг внутривенно еженедельно в течение 4-6 недель или **циклофосфамид** 1-2 мг/кг массы внутрь 1 раз в сутки в течение 2-3 месяцев, или **азатиоприн (имуран)** 100-150 мг в сутки в течение 6-8 недель.

Лечение **цитостатиками** проводится под регулярным и тщательным контролем анализа крови (возможна лейкопения). Побочные эффекты **цитостатиков** изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

У многих больных **идиопатической тромбоцитопенической пурпурой** нет геморрагических явлений даже при уровне **тромбоцитов** в периферической крови менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Считается, что длительная иммунодепрессантная терапия у таких больных вряд ли оправдана.

4. Лечение даназолом

Даназол (дановал) подавляет выделение **гипофизарных гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего)**. В больших дозах оказывает умеренное **анδροгенное** и **анаболическое** действие. Препарат применяется для лечения **эндометриоза** с сопутствующим бесплодием, мастопатии, предменструального синдрома, гинекомастии. Однако существуют указания, что препарат может быть эффективен при лечении **идиопатической тромбоцитопенической пурпury (Lentz)**.

Механизм действия не ясен.

Назначается препарат в дозе 0.2 г 3 раза в сутки внутрь, число тромбоцитов в крови повышается постепенно. Иногда для достижения эффекта требуется несколько месяцев. Лечение наиболее эффективно у больных в возрасте старше 45 лет.

5. Лечение иммуноглобулином

Одним из наиболее эффективных методов иммунотерапии аутоиммунных заболеваний является лечение высокими дозами внутривенного иммуноглобулина (**IVIg**) (Ronda, 1993).

IVIg — препарат нормального полиспецифического **IgG**, полученного из пула сывороток нескольких тысяч доноров, с таким же распределением по **субклассам**, как и в нормальной сыворотке, и периодом полувыведения около 3 недель. В большинстве препаратов присутствуют только следовые количества **IgM**, **IgA**, **Fc-зависимых агрегатов IgG** и не более 30% F(ab)2 димеров. В препарате содержится весь нормальный спектр **IgG**, включающий антитела к экзогенным антигенам, естественные антитела к **аутоантигенам** и **антиидиотипические** антитела к **аутоантителам** (Rossi, 1989). Препараты **IVIg** выпускаются различными фирмами, но наибольшее распространение получил препарат **сандоглобулин** (фирма "Sandoz").

Внутривенный иммуноглобулин для лечения аутоиммунной **тромбоцитопенической** пурпуры начали применять в начале 80-х годов (Fehr с соавт., 1982).

Механизм действия при аутоиммунной **тромбоцитопении**:

- ингибирование синтеза **аутоантител** к тромбоцитам В-лимфоцитами;
- модуляция супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов;
- угнетение активности **антитромбоцитарных** антител вследствие взаимодействия с их F(ab)2 фрагментами **антиидиотипических** антител, содержащихся в **сандоглобулине**.

Сандоглобулин вызывает быстрый, но, к сожалению, временный подъем количества тромбоцитов в крови и увеличивает продолжительность жизни перелитых тромбоцитов.

Внутривенное введение иммуноглобулина рекомендуется применять при тяжелом геморрагическом синдроме или перед хирургическим вмешательством.

Сандоглобулин вводится внутривенно **капельно** в дозе 0.4-0.5 г/кг массы тела 1 раз в сутки 5 дней с последующими поддерживающими инфузиями в дозе 0.5 мг/кг каждые 15 дней. Скорость введения раствора **сандоглобулина** составляет 0.5-1 мл/мин (10-20 капель), при отсутствии побочных эффектов в течение первых 15 мин скорость увеличивается до 1-1.5 мл/мин, а затем до 2-2.5 мл/мин.

Сандоглобулин хорошо переносится больными. Однако у ряда больных могут наблюдаться побочные эффекты:

- головные боли,
- лихорадка,
- ознобы,
- затруднения дыхания,
- боли в животе, спине,
- умеренное снижение артериального давления,
- анафилактические реакции (редко).

Чаще всего эти побочные эффекты возникают при большой скорости введения препарата внутривенно. Для уменьшения и купирования побочных эффектов можно использовать антигистаминные средства, **глюкокортикоиды**. Истинные анафилактические реакции при введении сандоглобулина очень редки. Они могут быть связаны с выработкой **IgE-антител** к **IgA** и особенно характерны для лиц с селективным **IgA-иммунодефицитом** или общим переменным иммунодефицитом.

Абсолютным противопоказанием к внутривенному введению препарата является наличие **IgA-иммунодефицита**.

Перед назначением иммуноглобулина внутривенно желатель-но определить содержание в крови классов иммуноглобулинов.

6. Лечение α_2 -интерфероном

Установлено, что α_2 -интерферон (интрон) обладает не только противовирусным действием, но и иммуномодулирующими свойствами, угнетает синтез аутоантител, в том числе и **противотромбоцитарных** антител. В связи с этим в настоящее время в лечении аутоиммунной **тромбоцитопенической** пурпуры используется α_2 -интерферон (интрон) **рекомбинантный**.

Препарат вводится подкожно по 3 млн ед. 3 раза в неделю 12 инъекций, затем по 3 млн ед. 2 раза в неделю еще 12 инъекций. Лечение **интроном** можно сочетать с ежедневным приемом преднизолона по следующей схеме: I неделя — 60 мг в день, II неделя — 40 мг в день, III неделя — 20 мг в день, IV неделя — 10 мг в день, V неделя — 5 мг в день.

Лечение **интроном** целесообразно проводить при отсутствии эффекта от **глюкокортикоидной** терапии.

Возможны побочные эффекты в виде **гриппоподобных** симптомов (лихорадки, ознобов, **миалгий**, **артралгий**, головной боли). Обычно эти явления наблюдаются в течение первых трех дней, затем проходят. Иногда отмечается лейкопения.

В ходе лечения 1 раз в неделю делают анализ периферической крови.

7. Плазмаферез

Применение плазмафереза обоснованно в связи с возможностью удаления с помощью этого метода из организма больного антител к тромбоцитам. Этапный плазмаферез применяется в комплексе с глюкокортикоидной терапией, что повышает ее эффективность. Рекомендуется проведение 2-4 сеансов, удаленную плазму заменяют свежесамороженной плазмой.

8. Трансфузии концентрата тромбоцитов

В связи с тем что в основе заболевания лежит образование аутоантител к тромбоцитам, трансфузии концентрата тромбоцитов производятся только по жизненным показаниям в критических ситуациях (кровотечения при операциях, в родах). При этом более целесообразно переливание тромбоцитов, подобранных по системе HLA, которые получают в основном от ближайших родственников. Повторное переливание тромбоцитов может вызвать нарастание титра **антитромбоцитарных** антител и усугубить тромбоцитопению.

Продолжительность жизни перелитых тромбоцитов очень коротка (несколько часов), потому что они подвергаются действию анти-тромбоцитарных антител.

9. Симптоматическое лечение геморрагического синдрома

В целях купирования геморрагических явлений в комплексной терапии болезни Верльгофа используют *аминокапроновую кислоту* (ингибитор фибринолиза) внутрь по 8-12 г в сутки, внутривенно капельно 5% раствор 150-200 мл, а также местно. Рекомендуются курсы лечения *этамзилатом* (дициноном). Препарат увеличивает образование в стенках капилляров мукополисахаридов большой молекулярной массы и повышает устойчивость капилляров, снижает их проницаемость, оказывает гемостатический эффект (активирует адгезию тромбоцитов, стимулирует образование тканевого **тромбопластина**). Дицинон вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 2-4 мл (250-500 мг), а затем через каждые 4-6 ч по 2 мл или принимается внутрь по 2 таблетки (500 мг) 3-4 раза в день.

Препараты витамина К (викасол) не эффективны и даже могут ухудшить функцию тромбоцитов.

10. Растительные гемостатические средства

Растительные гемостатические средства могут быть полезны при небольших геморрагиях. Лечение гемостатическими растениями изложено в разделе "Лечение гемофилии".

Лечение гемофилии

Гемофилия — врожденный геморрагический диатез, характеризующийся дефицитом в крови фактора свертывания VIII (гемофилия А), фактора свертывания IX (гемофилия В — болезнь **Кристмаса**), фактора свертывания XI (гемофилия С), что приводит к нарушению **тромбопластинообразования** и свертывания крови. Гемофилия А и В сцеплены с **X-хромосомой**, наследуются по **рецессивному типу**, болеют мужчины, передатчицами болезни являются женщины. Гемофилия С наследуются **аутосомно**, ею болеют лица обоего пола. Заболевание встречается очень редко.

Кровоточивость при гемофилии А и В обусловлена нарушением внутреннего механизма начального этапа свертывания крови из-за дефицита фактора VIII или IX, вследствие чего резко удлиняются время свертывания цельной крови и активированное **парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)**. **Протромбиновое время**, отражающее состояние внешнего механизма свертывания, и **тромбиновое время** (конечный этап) остаются в норме.

Среди больных гемофилией 85% составляют лица, страдающие гемофилией А (дефицит **антигемофильного** глобулина или фактора свертывания VIII) и 15% — гемофилией В (дефицит фактора свертывания IX).

Лечебная программа:

1. Заместительная гемостатическая терапия.
2. Лечение десмопрессином.
3. Неспецифическая терапия геморрагического синдрома и локальная гемостатическая терапия.
4. Лечение гемартроза и вторичного ревматоидного синдрома.
5. Лечение ингибиторной формы гемофилии.
6. Лечение глюкокортикоидами.
7. Реабилитационные мероприятия.

1. Заместительная гемостатическая терапия

Основным методом лечения гемофилии является заместительная терапия препаратами, содержащими фактор VIII (при гемофилии А) или фактор IX (при гемофилии В).

1.1. Заместительная гемостатическая терапия при гемофилии А

При гемофилии А вводятся внутривенно достаточные дозы гемопрепаратов, содержащих антигемофильный глобулин (фактор VIII). Такими препаратами являются антигемофильная плазма, криопреципитат, лиофилизированный концентрат фактора VIII.

Показания для заместительной терапии:

- кровотечение;
- острый гемартроз;
- гематомы;
- болевые синдромы, связанные с кровоизлияниями в различные ткани;
- прикрытие хирургических вмешательств.

Антигемофильная плазма — это плазма, полученная от здорового донора и замороженная не позднее чем через 3 ч после взятия крови. Один пластиковый мешок или флакон содержит 200 мл плазмы и 50 мл консерванта. Антигемофильную плазму сохраняют в замороженном состоянии при температуре -30°C . Сухая антигемофильная плазма перед употреблением размораживается при комнатной температуре, затем разводится апиrogenной дистиллированной водой или изотоническим раствором натрия хлорида до $1/3$ – $1/2$ исходного объема. Разовая доза антигемофильной плазмы 10–15 мл/кг массы тела, суточная доза составляет 30–50 мл/кг.

Антигемофильная плазма вводится внутривенно струйно, суточная доза распределяется на 3 инъекции, выполняемые через каждые 8 ч в связи с коротким периодом полувыведения фактора VIII (6–8 ч). Антигемофильная плазма даже в максимальной безопасной дозе — 20 мг/кг массы тела вызывает повышение уровня фактора VIII лишь на 10–15% и на короткое время. Лечение антигемофильной плазмой позволяет купировать большинство острых гемартрозов, а также является достаточно эффективной мерой профилактики и купирования небольших кровотечений.

Гораздо более эффективны и надежны при гемофилии А криопреципитат и концентрат фактора VIII.

Криопреципитат — антигемофильный препарат, обогащенный фактором VIII. Это белковый концентрат, полученный из плазмы с помощью охлаждения (*криоосаждения*), в котором достаточно фактора VIII, фибриногена и фактора XIII, но мало альбумина и других белков, что позволяет вводить его в кровь больных в больших количествах без опасности перегрузки кровообращения и отека легких. Хранится в замороженном состоянии при температуре -30°C . Объем криопреципитата в 10 раз меньше по сравнению с объемом антигемофильной плазмы, содержит 50% исходной концентрации фактора VIII. Криопреципитат содержит в среднем 87 ед. фактора VIII. За 1 ед. фактора VIII (как и любого другого фак-

тора свертывания) принято содержание его в 1 мл нормальной плазмы (пул плазмы от большого числа доноров, в котором содержание всех факторов свертывания составляет 100%).

Криопреципитат вводят внутривенно после предварительного размораживания в условиях комнатной температуры в дозах от 10 до 30-50 ед/кг в 1-2 внутривенных инъекциях в сутки

Расчет необходимой дозы криопреципитата можно произвести следующим образом:

доза криопреципитата в ед = (масса тела в кг $\times$ заданный уровень фактора VIII в %) / 13

3. С. Баркаган рекомендует производить подбор доз криопреципитата следующим образом:

- при умеренных острых гемартрозах, небольших кровотечениях, малых хирургических вмешательствах (например, удаление зуба) концентрацию фактора VIII следует поддерживать выше 10%, для чего вводят 15-20 ед. криопреципитата на 1 кг массы тела больного в сутки;
- при тяжелых гемартрозах, подкожных и межмышечных гематомах, удалении нескольких зубов, полостных операциях, ортопедических вмешательствах уровень фактора VIII поддерживают выше 25-30%, для чего вводят криопреципитат в дозе 35-40 ед/кг массы тела больного в сутки;
- кровотечения при больших травмах, макрогематурия, профузные желудочно-кишечные кровотечения, травматичные операции на легких, печени, тонзиллэктомия требуют концентрации фактора VIII выше 40%, а в ряде случаев даже выше 50-60%, для чего суточную дозу криопреципитата повышают до 60-100 ед. на кг массы больного в сутки.

Названные дозы криопреципитата вводятся внутривенно струйно обычно в 1-2 приема.

Концентрат фактора VIII — высокоактивный препарат с большим содержанием фактора VIII и чрезвычайно низким содержанием балластных веществ. Препарат хранится в обычном холодильнике при температуре -4°C , растворяется непосредственно перед применением в небольшом объеме апиrogenной дистиллированной воды, которая имеется в упаковке.

Содержание фактора VIII в 1 флаконе составляет 250, 500, 1000 ед., что указано на этикетке. Методика применения концентрата фактора VIII фактически такая же, как и криопреципитата.

В странах СНГ для клинического применения разрешены следующие препараты фактора VIII:

- профилат, гемофил, моноклейт (США);

- факторэйт (Франция);
- криобумен (Австрия);
- криофактор (Испания).

При отсутствии антигемофильных препаратов в качестве заместительной терапии для остановки кровотечений можно применять прямые **гемотрансфузии** от донора больному, но нельзя переливать кровь от матери **больного**, так как она передатчица болезни и уровень фактора VIII у нее в крови снижен.

1.2. Заместительная гемостатическая терапия при гемофилии В

С целью заместительной гемостатической терапии при гемофилии В применяются концентраты фактора IX, в частности, *бебулин* (Австрия), *гемофактор* (Испания). Они аналогичны по приготвлению, хранению, активности, способу растворения, применению.

Концентраты фактора IX вводят 1 раз в сутки 4-8 доз (до 40-50 **ед/кг**) внутривенно **струйно**. Период полувыведения фактора IX около 24 ч, поэтому интервал между введениями концентрата фактора IX составляет 18-24 ч.

Лечение гемофилии В можно проводить также *свежезамороженной плазмой* или *сухой донорской плазмой*, в этих препаратах фактор IX долго сохраняется. Вводят свежезамороженную плазму по 10-20 мл/кг ежедневно. Рекомендуется также *концентрат протромбинового комплекса*, он содержит протромбин, факторы X, IX и VIII. Препарат может быть эффективен у больных с приобретенными антителами к факторам VIII и IX.

Гемостатическую терапию концентратами фактора VIII (при гемофилии А) или фактора IX (при гемофилии В) производят до полной остановки кровотечений. При геморрагиях легкой и средней степени тяжести ее длительность составляет от 1 до 3 дней, при тяжелых — от 1 до 2 недель, в особо тяжелых случаях — иногда несколько месяцев. Для поддержания гемостаза антигемофильные препараты вводятся внутривенно с интервалами от 12 до 24 часов в зависимости от тяжести состояния больного. Антигемофильные препараты вводятся внутривенно струйно, их нельзя смешивать ни с какими другими препаратами. До стойкой остановки кровотечения следует избегать введения кровезаменителей во избежание разведения антигемофильного фактора VIII или IX.

Причины неэффективной заместительной гемостатической терапии: разведение и медленное (капельное) введение концентратов факторов или плазмы, дробное введение их малыми дозами, одновременно обильные инфузии кровезаменителей (5% раствор глюкозы, полиглюкин), приводящие к снижению концентрации антигемофильных факторов в плазме больного, наличие антител к факторам свертывания.

1.3. Заместительная гемостатическая терапия при гемофилии С

Купирование и предупреждение кровотечений при гемофилии С производится струйными трансфузиями нативной свежемороженой или сухой плазмы. Доза этих препаратов 4-5 мл/кг повышает уровень фактора XI в плазме на 10% (назначается при легких формах **заболевания**), доза 9-10 мл/кг — на 20% (применяется при выраженных формах болезни). Введение препаратов производится через каждые 48 ч в начале лечения, а затем через 72 ч, так как период полувыведения фактора XI после первой трансфузии около 60 ч, а после повторных — 120 ч.

2. Лечение гемофилии А десмопрессинном

В лечении больных гемофилией А применяется десмопрессин. Десмопрессин, или **адиуретин**, является синтетическим аналогом вазопрессина. Препарат быстро повышает плазменный уровень фактора VIII за счет высвобождения его из эндотелия. Для лечения гемофилии десмопрессин вводится внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 0.3 мг/кг массы тела больного. Возможно также **интраназальное** применение препарата.

Однако З. С. Баркаган (1988) указывает, что под влиянием десмопрессина, согласно данным Mannucci et al. (1983), McCroll (1984), в большей степени возрастают уровень и мультимерная структура фактора Виллебранда, что делает более перспективным применение его при болезни Виллебранда, чем при гемофилии.

Десмопрессин неэффективен при гемофилии В.

3. Неспецифическая терапия геморрагического синдрома и локальная гемостатическая терапия

Как указывалось выше, основным методом лечения гемофилии является заместительная терапия препаратами, содержащими фактор VIII (при гемофилии А) и фактор IX (при гемофилии В). Наряду с этим применяются и неспецифические методы лечения геморрагического синдрома.

ε-Аминокапроновая кислота — ингибитор фибринолиза, принимается внутрь в дозе 8-10 г в сутки, внутривенно капельно вводится 5% раствор — 150 мл. Рекомендуется применение аминокaproновой кислоты также за сутки до хирургического вмешательства и в течение 3-5 суток после него (максимальная доза — 24 г/сут). **ε-Аминокапроновая кислота** не должна назначаться больным с макрогематурией, так как возможны закупорка мочеточников и анурия.

Растительные сборы гемостатического действия

Одним из распространенных и простых по **приготовлению** сборов является следующий:

Ромашка лекарственная (цветы)	20 г	1 столовую ложку сбора заливают 1 стаканом кипяченой воды, нагре-
Мята перечная (листья)	40 г	вают в кипящей водяной бане 15
Пастушья сумка (травы)	40 г	мин, охлаждают в течение 45 мин, процеживают и принимают по $\frac{1}{2}$ стакана 2 раза в день.

Для остановки кровотечений можно применять **следующие** лекарственные растения.

Трава пастушьей сумки — оказывает выраженное **гемостатическое** действие, особенно при **геморрагиях**, обусловленных недостаточным образованием фибрина. **Гемостатическое** действие обусловлено **диосмином**, витамином С, витамином К, **флавоноидами**, содержащимися в растении. Имеет значение и сосудосуживающий эффект.

Применяют в виде настоя, который готовят следующим образом: 2 столовые ложки травы помещают в эмалированную посуду, заливают 1 стаканом горячей кипяченой воды, нагревают в кипящей водяной бане 15 мин, охлаждают при комнатной температуре в течение 45 мин, процеживают, отжимают оставшееся **сырье**, объем полученного настоя доводят до 200 мл и принимают по $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день.

Настой плодов калины — готовится так же, как настой травы пастушьей сумки. Принимать следует по $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день. Кровоостанавливающий эффект обусловлен угнетением фибринолиза путем блокады активаторов **плазминогена** и частичной активации **плазмينا** (фибринолизина). Имеет значение также сосудосуживающее действие плодов калины.

Жидкий экстракт калины обладает **гемостатическим** действием и применяется по 40 капель 3 раза в день до еды.

Настой *листьев крапивы* готовится и применяется так же, как настой травы пастушьей сумки. **Гемостатический** эффект обусловлен наличием витамина К, а также сосудосуживающим действием. Можно применять свежий сок листьев крапивы по 30–40 капель 4 раза в день.

Настой *травы водяного перца* (горца перечного) — готовится и применяется так же, как трава пастушьей сумки. Гемостатический эффект обусловлен способностью повышать свертывание крови и уменьшать проницаемость капилляров.

Разумеется, лекарственные гемостатические растения не играют решающей роли в лечении гемофилии в связи с очень небольшим кровоостанавливающим эффектом при этом **заболева-**

нии, но могут иметь некоторое вспомогательное значение при небольших кровотечениях (мелких порезах и т.д.).

При небольших ранах, необильных носовых кровотечениях может быть эффективна локальная гемостатическая терапия: аппликации на кровоточащую поверхность гемостатической губки с тромбином, орошения ее охлажденным 5% раствором аминокaproновой кислоты, применение коллагеновой гемостатической губки.

Викасол и препараты кальция не эффективны и не применяются.

Неотложная помощь при некоторых кровотечениях

А. Внутримышечные и обширные подкожные кровоизлияния

Концентрированный препарат фактора VIII (криопреципитат, **лиофилизированный** концентрат фактора VIII) в дозе 15-20 ед. на 1 кг массы вводится 1 раз в день в течение 5-7 дней. Пункция гематом и аспирация крови производятся только при **сдавлении** нервных стволов и полых органов под защитой дополнительного введения **антигемофильных** препаратов из расчета 30 ед. на 1 кг массы. Особенно опасны геморрагии в **m.iliopsoas**. Для их купирования **антигемофильный** препарат вводится в дозе 40 ед/кг, затем по 20 ед/кг массы каждые 12 ч до исчезновения болей и кровотечения. В такой же дозе 1 раз в день фактор вводится еще в течение 7 дней. Курс лечения продолжается не менее 14 дней.

Б. Кровотечение из слизистой полости рта при смене молочных зубов, экстракции зубов

Концентрированные препараты вводятся за 20-30 мин до экстракции зубов в дозе 15-20 ед/кг массы, в дальнейшем введение их продолжается в течение 5-7 дней. Кровотокающий участок обрабатывается **тромбопластином**, тромбином, затем 5% раствором аминокaproновой кислоты. Она назначается также внутрь по 0.2 г каждые 4 ч в течение 5-7 дней. При инфицировании раны назначаются внутрь антибиотики.

В. Носовые кровотечения

Производится тампонада марлей, смоченной вазелином, в течение 15-20 мин. Если кровотечение не остановилось, необходимо ввести антигемофильный препарат в дозе 15 ед/кг массы тела однократно. Кровотокающая слизистая обрабатывается тромбопластином, тромбином, 5% раствором аминокaproновой кислоты, **андроксоном** каждые 3-4 ч.

Г. Гематурия

Назначается постельный режим, необходимо увеличить в 1.5 раза количество выпиваемой жидкости (2.5-3 л в сутки). Вводится

концентрированный **антигемофильный** препарат в дозе 60-80 **ед/кг** массы тела однократно или повторно на 2-й и 3-й день. Показано введение внутривенно преднизолона 30-60 мг. Аминокапроновая кислота и другие ингибиторы фибринолиза не применяются, так как они способствуют образованию нерастворяющихся сгустков крови в **мочевыводящих** путях.

Д. *Большие операции, кровоизлияния в жизненно важные органы*

Большая доза концентратов **антигемофильных** факторов вводится сразу — не менее 60-100 **ед/кг** массы тела, затем по 25 **ед/кг** каждые 12 ч в течение 5-7 дней, затем еще в течение 7 дней по 15-20 **ед/кг** 1 раз в день. **Дальнейшая** лечебная тактика зависит от эффекта лечения.

При желудочно-кишечных кровотечениях следует избегать преднизолона. Эффективна аминокапроновая кислота — 1-2 г внутрь каждые 4 ч в течение 3-5 дней. При остальных видах кровотечений аминокапроновая кислота вводится внутривенно по 100 мл 5% раствора каждые 4-5 ч в течение первых 2-3 дней, затем — в зависимости от эффективности лечения.

При наличии выраженного болевого синдрома, который сохраняется после заместительной терапии, можно использовать наркотические анальгетики, а также **трамал**, **анфин**, **талвин**. Нестероидные противовоспалительные средства в качестве анальгетиков не применяются, так как они уменьшают агрегацию тромбоцитов, нарушают первичный гемостаз.

4. Лечение гемартроза и вторичного ревматоидного синдрома

Гемартроз — один из наиболее характерных признаков гемофилии. Первые гемартрозы могут проходить бесследно. Однако чаще отмечается неполное рассасывание внутрисуставной крови, что вызывает хроническое воспаление синовиальной оболочки. Синовиальная оболочка прогрессивно утолщается, **васкуляризируется**, становится складчатой, **ворсинчатой**, что предрасполагает к ее повреждению даже при обычных движениях в суставе.

Повторные гемартрозы вызывают ишемию в **субхондральной** зоне кости и синовиальной оболочке. Прогрессивно разрушаются суставные хрящи, формируется деформирующий артроз в терминальной стадии — анкилоз.

Чрезвычайно важно своевременно и энергично проводить лечение острого гемартроза, что явится своего рода мерой профилактики развития тяжелого артроза и анкилоза.

Лечение острого гемартроза:

- временная (не более чем на 3-5 сут) иммобилизация сустава в физиологическом положении;
- обогревание пораженного сустава согревающими компрессами; не рекомендуется охлаждение сустава (например, прикладыванием льда), так как холод не уменьшает поступления крови в сустав, но легко трансформирует острый гемартроз в хронический прогрессирующий артрит (З. С. Баркаган, 1988);
- ранняя аспирация излившейся в сустав крови при больших гемартрозах, что купирует боль, предотвращает дальнейшее свертывание крови в суставной полости, уменьшает деструкцию хряща и дальнейшее **прогрессирование остеоартроза**;
- раннее проведение заместительной гемостатической терапии концентрированными препаратами **антигемофильных факторов** из расчета 15-20 ед на 1 кг массы больного однократно, затем поддерживающая терапия половинной дозой в течение 3-6 дней. Если помощь была отсрочена более чем на 1 ч, полную дозу рекомендуется повторить на следующий день и при необходимости на третий день. При тяжелых, выраженных гемартрозах концентрат фактора VIII вводят в дозе 35-40 ед на 1 кг массы тела в сутки (в 1-2 инъекциях);
- для купирования вторичного воспаления после аспирации крови целесообразно ввести в сустав 40-60 мг гидрокортизона или других растворимых **кортикостероидных** препаратов (**урбазон**, метипред, **кеналог**) в дозе 20-40 мг.

Аспирация крови из сустава и введение **глюкокортикоидов** должны производиться на фоне применения достаточной дозы антигемофильных препаратов.

Через 5-7 дней после снятия **иммобилизирующей** повязки необходимо начинать лечебную физкультуру. Вначале выполняют активные движения (по всем осям) как в пораженном суставе, так и в других суставах конечности, постепенно увеличивая частоту и длительность упражнений. С 6-9-го дня переходят на нагрузочные упражнения, для этого используют **велозерометры** подвешенного и стационарного типов, с педальными воротами для рук, эластическими тягами; с 11-13-го дня выполняют пассивные нагрузочные упражнения под прикрытием небольших доз криопреципитата.

Одновременно с этим с 5-7-го дня назначают физиолечение: электрофорез гидрокортизона на пораженный сустав, анодную гальванизацию, радоновые и другие ванны, токи УВЧ, электрофорез **лидазы**.

При упорных, часто повторяющихся кровоизлияниях в одни и те же суставы может быть рекомендована рентгенотерапия (не ранее 14-летнего возраста, когда уменьшается опасность повреж-

дения зон роста костей). Рентгенотерапия **склерозирует** синовиальную оболочку сустава, уменьшает частоту повторных кровоизлияний в сустав, замедляет **прогрессирование остеоартроза**, в какой-то мере даже может уменьшить выраженность артроза.

При ранних стадиях артроза (I-II ст.) рекомендуется субтотальная синовэктомия. Она устраняет последующие кровоизлияния в сустав и гарантирует дальнейшее сохранение нормальной его конфигурации и функций. Синовэктомия выполняется после инфузии криопреципитата, который продолжают вводить в течение 10-12 дней после операции.

Под защитой **антигемофильных** факторов проводят также ортопедическое лечение для ликвидации контрактур, **тугоподвижности**, внутрисуставных переломов, укорочения сухожилий и т. д.

Лечение вторичного ревматоидного синдрома

У многих больных гемофилией может развиваться вторичный ревматоидный синдром (синдром Баркагана-Егоровой) аутоиммунного генеза с деформациями суставов, утренней скованностью, постоянными болями в суставах, симметричным поражением мелких суставов кистей, отсутствием уменьшения болей, а иногда усилением их после введения криопреципитата, нарастанием титров ревматоидного фактора в крови и в синовиальной жидкости.

Лечение вторичного ревматоидного синдрома заключается в приеме преднизолона 15-30 мг/сут курсами по 2-3 недели с постепенным снижением дозы, можно также вводить **глюкокортикоиды** в сустав (депомедрол, **кеналог**) под прикрытием криопреципитата.

В период выраженного обострения процесса (усиление болей в суставах, скованности, повышение СОЭ), а также при проведении курсов интенсивной заместительной гемостатической терапии, особенно если она усиливает боль в суставах, проводят пульстерапию метилпреднизолоном (см. ниже).

5. Лечение ингибиторной формы гемофилии

Ингибиторной формой гемофилии называются варианты заболевания, которые сопровождаются появлением в крови больных высоких титров иммунных ингибиторов фактора VIII или IX (антител), что резко снижает эффективность заместительной гемостатической терапии. При повторном введении антигемофильных факторов происходит быстрое нарастание титра ингибиторов и первоначально дававшая эффект заместительная терапия становится неэффективной. Частота ингибиторной формы колеблется от 5 до 15%.

Для лечения ингибиторной формы гемофилии применяются следующие методы:

- одновременное использование **плазмафереза** и введение больших доз концентрата фактора VIII. Во время сеанса

плазмафереза извлекается плазма 20-30 мл/кг массы тела (вместе с ней удаляются антитела к **антигемофильным** факторам) с замещением ее свежзамороженной плазмой. Одновременно вводится **криопреципитат** в дозе 20-30 ед/кг массы тела;

- **глюкокортикоидная** терапия, чаще всего применяется преднизолон или метилпреднизолон в дозе до 4-5 мг/кг в сутки. Глюкокортикоиды подавляют синтез антител к антигемофильным факторам;
- введение концентратов факторов **протромбинового** комплекса (факторов IX, X, II). Их эффект объясняется тем, что они содержат в некотором количестве уже активированные факторы IX, X, чем обеспечивается значительное улучшение свертывания крови даже при блокировании ингибитором фактора VIII;
- комплексное лечение факторами протромбинового комплекса, концентратами фактора VIII, преднизолоном и **плазмаферезом**;
- использование массивных доз концентрата фактора VIII;
- введение **рекомбинантного** фактора VIIa;
- у некоторых больных удастся достичь снижения ингибитора фактора VIII путем регулярных инфузий небольших доз фактора VIII.

6. Лечение глюкокортикоидными препаратами

Глюкокортикоидная терапия способствует купированию **гемофильных** осложнений, особенно почечных. Предпочтение отдается кратковременному 3-5-дневному назначению преднизолона в дозе 1-2 мг/кг в день в периоды выраженного обострения геморрагического синдрома, при острых гемартрозах, удалении зубов и т.д.

При тяжелых почечных **кровотечениях**, очень **выраженном** гемартрозе, выраженных вторичных воспалительных и иммунных нарушениях целесообразна пульс-терапия **метилпреднизолоном** — внутривенное капельное введение 500-1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней.

Преднизолон применяется также при ревматоидном синдроме (методика лечения изложена выше). Целесообразно применение **глюкокортикоидов** при ингибиторной форме гемофилии (методика изложена выше).

7. Реабилитационные мероприятия

При развитии **остеопороза**, контрактур, патологических переломов проводится восстановительное лечение (хирургическое и ортопедическое) под прикрытием **антигемофильных** препаратов. Применяются этапные гипсовые повязки, аппараты **Илизарова**, **внутрикостный остеосинтез**, **артропластика** и другие методы. Для купирования рецидивирующих гемартрозов применяют локальную рентгенотерапию или синовэктомию. В реабилитационном периоде используют физиотерапию, бальнеотерапию, грязелечение, лечебную физкультуру.

В настоящее время в нашей стране и за рубежом организованы **антигемофильные** центры, которые проводят выявление больных, систематическое наблюдение, лечение, медико-генетическое консультирование.

В целях профилактики кровотечений у больных гемофилией необходимо рациональное их трудоустройство (рекомендуются профессии, не связанные с возможными частыми травмами, ушибами, например, счетный **работник**, программист, экономист и т.д.).

При наиболее тяжелом течении гемофилии единственным эффективным методом профилактики является регулярное введение криопреципитата 1 раз в 10 дней внутривенно. При этом следует принимать меры по предупреждению заражения больного вирусом гепатита или СПИД. В настоящее время разработаны методы нейтрализации вирусов в препаратах факторов свертывания крови, ведутся работы по получению антигемофильных препаратов методом генной инженерии.

Лечение геморрагического васкулита

Геморрагический **васкулит** — геморрагический диатез, в основе которого лежит множественный мелкоочаговый **микротромбоваскулит иммунокомплексного генеза**.

Лечебная программа:

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание.
3. Лечение гепарином и **антиагрегантами**.
4. Лечение свежзамороженной плазмой.
5. **Глюкокортикоидная** терапия.
6. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами.
7. Экстракорпоральная терапия.
8. Лечение негормональными **иммунодепрессантами**.
9. Лечение анемического синдрома.
10. Локальная терапия кожных высыпаний.
11. Лечение **инфекционно-воспалительных** процессов.
12. Диспансеризация.

1. Лечебный режим

Лечение геморрагического васкулита, как правило, проводится в стационаре. Больной должен соблюдать постельный режим не менее трех недель, до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний. Через 10-14 дней после последних высыпаний его постепенно расширяют. Соблюдение постельного режима особенно важно при почечной форме заболевания. **Преждевременное** расширение режима у больных с поражением почек способствует **прогрессированию** почечной патологии, развитию хронического гломерулонефрита, а также появлению повторных геморрагических высыпаний ("**ортостатическая** пурпура"). При легком течении геморрагического васкулита можно разрешить **полупостельный** режим. Больному необходимо избегать охлаждения, запрещается необоснованное назначение лекарственных препаратов, которые могут поддерживать геморрагический васкулит или спровоцировать его обострение, — антибиотиков, сульфаниламидов, витаминов (кроме никотиновой кислоты). "Суставной синдром, повышение температуры тела, лейкоцитоз, повышение СОЭ не служат по-

казанием к назначению антибиотиков и других антибактериальных препаратов, так как они обусловлены иммунным асептическим воспалением" (З. С. Баркаган, 1985).

Больному необходимо создать благоприятную психо-эмоциональную обстановку и оградить его от отрицательных стрессовых ситуаций, что способствует скорейшему выздоровлению. Запрещается употребление алкоголя.

2. Лечебное питание

Лечебное питание при геморрагическом **васкулите** осуществляется в пределах стола № 10 (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения"). Следует исключить из рациона продукты, способные оказать **аллергизирующее** воздействие: какао, кофе, шоколад, цитрусовые (апельсины, мандарины), некоторые свежие ягоды (землянику, клубнику), яйца и виды пищи, не переносимые больными. При почечной форме заболевания назначить диету №7.

При выраженном абдоминальном синдроме на несколько дней назначается голод, а затем диета №1.

3. Лечение гепарином и антиагрегантами

В настоящее время гепаринотерапия считается весьма эффективным базисным методом лечения геморрагического **васкулита**.

При геморрагическом васкулите определяются нарушения коагуляции крови. В период разгара заболевания повышены максимальное свертывание крови, адгезия и агрегация тромбоцитов; снижено содержание в сыворотке крови антитромбина III и **плазминогена**; повышено содержание в крови продуктов деградации фибриногена, т.е. появляются признаки **ДВС-синдрома**. При хроническом течении заболевания отмечается развитие **гипокоагуляционной** фазы. При абдоминальной форме геморрагического васкулита агрегация и адгезия тромбоцитов снижаются, возможно также развитие **гипокоагуляционной** фазы.

Механизм действия гепарина при геморрагическом васкулите:

- тормозит **тромбообразование** в сосудах, способствуя инактивации тромбина его физиологическим ингибитором анти-тромбином III, ингибирует также факторы свертывания IXa, Xa, XIIa;
- тормозит агрегацию тромбоцитов, вызывает **тромбоцитопению**;
- ингибирует активацию системы комплемента по классическому типу;

- подавляет продукцию **аутоантител**, формирование иммунных комплексов и, следовательно, развитие **иммунокомплексного** воспалительного процесса в сосудах;
- обладает противовоспалительным эффектом.

Приводим методику лечения геморрагического **васкулита** по 3. С. Баркагану (1988).

Лечение проводится под контролем времени свертывания крови, **аутокоагуляционного** теста, активированного парциального **тромбопластинного** времени. При оптимальной дозе гепарина показатели увеличиваются вдвое. Гепарин назначается в начальной дозе 300-400 **ЕД/кг/сут** внутривенно капельно или под кожу живота равными дозами каждые 6 ч. Если указанная доза гепарина неэффективна и не приводит к оптимальной **гипокоагуляции**, ее увеличивают по 100 **ЕД/кг/сут** и постепенно доводят до эффективной, иногда эта доза составляет 800 **ЕД/кг/сут**. Наиболее частая доза гепарина 5000-10,000 **ЕД** через 6 ч под кожу живота. Лечение продолжается до значительного уменьшения клинических и лабораторных проявлений заболевания, затем доза гепарина постепенно снижается и препарат отменяют. При поражении почек длительность гепаринотерапии около 4-6 недель.

В последние годы начато применение низкомолекулярного гепарина (с молекулярной массой ниже 5400-7000 **дальтон**), который в отличие от обычного гепарина, содержащего высоко- и низкомолекулярные фракции, обладает следующими свойствами:

- инактивирует фактор свертывания Ха и почти не изменяет активности тромбина;
- мало влияет на агрегацию тромбоцитов и не вызывает тромбоцитопении.

Известно, что обычный гепарин может усилить агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами (кроме тромбина). Высокомолекулярные фракции гепарина имеют два активных центра: один связывается с антитромбином III, другой реагирует с тромбоцитами. Низкомолекулярные фракции гепарина обладают лишь одним центром связывания, активирующимся антитромбином III.

К препаратам низкомолекулярного гепарина относятся ***фраксипарин, кальципарин, кливарин, сулодексид*** (вессел). Они обладают следующим фармакологическим действием по сравнению с препаратами обычного гепарина:

- имеют большую продолжительность действия и могут назначаться всего лишь 1-2 раза в сутки;
- почти не вызывают развития **тромбоцитопении**;
- при лечении низкомолекулярным гепарином почти не бывает кровотечения и не требуется такого тщательного контроля за

показателями свертывающей системы крови, как при лечении обычными препаратами гепарина.

Сулодексид (вессел) — выпускается в ампулах по 600 ЕД и в капсулах по 250 ЕД. Вводится внутримышечно или внутривенно по 1-2 ампулы в день в течение 15-20 дней, далее при необходимости можно продолжать лечение препаратом, принимая его по 2 капсулы 2 раза в день. Переносимость препарата хорошая.

Рекомендуется проводить гепаринотерапию в сочетании с внутривенными капельными введениями никотиновой кислоты в дозе 3-5 мл 1% раствора, которая активирует фибринолиз.

Наряду с гепаринотерапией целесообразно проводить лечение антиагрегантами. Они способствуют улучшению микроциркуляции за счет блокады агрегации тромбоцитов. Наибольшее распространение получили **тиклопидин** (тиклид), **трентал**, **курантил**.

Тиклопидин (тиклид) — выпускается в таблетках по 0.25 г. Механизм антиагрегантного действия неясен. Предполагается, что тиклопидин нарушает мобилизацию **гликопротеиновых** комплексов **IIb/IIIa** (т.е. рецепторов для фибриногена) на мембранах активированных тромбоцитов. Известно, что посредством этих комплексов фибриноген связывает между собой соседние эритроциты. Блокада гликопротеиновых комплексов **IIb/IIIa** лежит в основе антиагрегантного действия **тиклопидина**. Препарат назначается по 2 таблетки (500 мг) 2 раза в день во время еды.

Возможные побочные эффекты: боли в животе, понос, кожные аллергические реакции, лейкопения, **тромбоцитопения**.

Дипиридамол (курантил) — выпускается в таблетках по 0.025 и 0.075 г. Механизм антиагрегантного действия точно не известен, предполагаются следующие механизмы:

- торможение активности **фосфодиэстеразы**, что ведет к увеличению содержания циклического АМФ в тромбоцитах;
- стимуляция высвобождения **эндотелиальными** клетками **простациклина**, который обладает **антиагрегационным** эффектом;
- торможение обратного захвата **аденозина** эритроцитами, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови; **аденозин** стимулирует **аденилатциклазу** и таким образом увеличивает содержание циклического АМФ в тромбоцитах.

Применяется внутрь по 0.05 г 3 раза в день после еды. Возможные побочные эффекты: боли в животе, покраснение и чувство жара в лице, диспептические расстройства.

Трентал (**пентоксифиллин**) — выпускается в таблетках по 0.1 г и в ампулах по 5 мл 2% раствора. Обладает сосудорасширяющим и **антиагрегантным** эффектом. Уменьшает агрегацию тромбоцитов путем ингибирования фосфодиэстеразы и накопления в тромбоцитах **цАМФ**. Назначается по 0.1 г 3 раза в день.

Возможные побочные эффекты: тошнота, головокружение, покраснение лица.

Антиагреганты применяют в течение всего курса лечения (не менее 3-4 недель). При волнообразном течении кожной пурпуры антиагреганты используют до ее полного купирования, при капилляротоксическом нефрите — длительно, до 6 месяцев, с повторными курсами в течение 2-3 месяцев при сохранении микрогематурии и протеинурии.

Противопоказания к лечению гепарином и антиагрегантами:

- гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, проявляющаяся кровотечениями, выраженной склонностью к гипокоагуляции. Особую осторожность следует соблюдать при абдоминальной форме геморрагического васкулита, которая может проявляться желудочно-кишечными кровотечениями;
- тромбоцитопения;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- индивидуальная непереносимость этих препаратов, установленная в анамнезе.

4. Лечение свежемороженой плазмой

Свежемороженая плазма (криоплазма) является источником компонентов, поддерживающих **антитромботическую** активность крови (антитромбин III, плазминоген и его активаторы, протеин С, фибронектин, физиологические антиагреганты), а также факторов, нормализующих процесс свертывания и антипротезазную активность плазмы. Переливание **криоплазмы** способствует усилению эффектов гепарина и предупреждает возможность развития тяжелого **гипокоагуляционного** синдрома при лечении большими дозами гепарина (подробно о криоплазме см. в гл. "Лечение ДВС-синдрома").

Показания к применению криоплазмы при геморрагическом васкулите:

- отсутствие оптимального гипокоагуляционного и терапевтического эффекта при лечении даже достаточно высокими дозами гепарина (это может быть связано с дефицитом антитромбина III или с высоким содержанием в крови белков острой фазы, связывающих гепарин) и **антиагрегантов**;
- дефицит антитромбина III, **прекалликреина** и кининогена;
- упорный абдоминальный синдром.

Криоплазму вводят внутривенно **струйно** по 300-400 мл ежедневно в течение 3-4 дней вместе с гепарином (5000 ЕД гепарина добавляется непосредственно во флакон с плазмой).

5. Глюкокортикоидная терапия

Глюкокортикоидная терапия не является методом базисной терапии геморрагического васкулита. Глюкокортикоиды облегчают течение кожно-суставного синдрома, но не укорачивают длительность геморрагического васкулита, частоту его рецидивов, не предупреждают развития нефрита и не облегчают его течения. Кроме того, **глюкокортикоиды** повышают свертывание крови, ингибируют фибринолиз, усугубляют **ДВС-синдром**.

Учитывая вышеизложенное, глюкокортикоиды при геморрагическом **васкулите** следует применять "под прикрытием" гепарина по строгим показаниям (З. С. Баркаган): особо тяжелое течение заболевания с очень выраженными воспалительными сдвигами, значительная воспалительная инфильтрация элементов сыпи с некрозами, большая гиперфибриногенемия, **высоке** содержание α_2 -глобулинов в сыворотке крови, СОЭ выше 40 мм/ч.

Применяется обычно **преднизолон** в дозе 0.5-0.7 мг/кг/сут в течение 3-5 дней. При необходимости через 5-7 дней курсы можно повторить

6. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами

Нестероидные противовоспалительные средства являются вспомогательными в комплексной терапии геморрагического васкулита. Они купируют суставной синдром, снижают агрегацию тромбоцитов, проявляют выраженный противовоспалительный и умеренный **иммунодепрессантный** эффект, оказывают благоприятное влияние на течение васкулита. Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств подробно изложен в гл. "Лечение ревматизма".

Наиболее активными являются **индометацин** (назначается по 0.025 г 3 раза в день) и **вольтарен** (по 0.025 г 3 раза в день).

Удобны для применения продленные формы препаратов: **метиндол-ретард** (1 таблетка или капсула 0.075 г 1 раз в день), **вольтарен-ретард** (1 капсула по 0.1 г 1 раз в день).

А. В. Мазурин и соавт. (1996) приводит следующие показания к лечению нестероидными противовоспалительными средствами:

- упорное волнообразное течение и выраженный воспалительный компонент кожной пурпуры;
- кожно-суставной синдром;
- высокая активность воспалительного процесса при наличии противопоказаний к **глюкокортикоидам**.

3. С. Баркаган (1988) рекомендует в ряде случаев прежде чем назначить **глюкокортикоиды**, попытаться применить по тем же показаниям нестероидные противовоспалительные средства.

Побочные действия нестероидных противовоспалительных средств и противопоказания к ним изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

7. Экстракорпоральная терапия

Методы экстракорпоральной терапии обладают иммуномодулирующим и **дезинтоксикационным** эффектом, способствуют удалению циркулирующих иммунных комплексов, а также активаторов свертывания крови, что уменьшает выраженность ДВС-синдрома. Обычно проводятся сеансы **плазмафереза** по следующим показаниям:

- высокое содержание в сыворотке крови криоглобулинов (это чаще всего хронические и рецидивирующие формы геморрагического **васкулита** с синдромом Рейно, холодовой крапивницей, отеком Квинке);
- формы геморрагического васкулита с резко выраженным **иммунокомплексным** воспалением (СОЭ более 50 мм/ч, высокое содержание в крови белков "острой фазы").

По данным 3. С. Баркаган (1988), оптимальным считается ежедневное или через день удаление по 800 мл плазмы с частичной заменой ее реополиглоукином, альбумином и **криоплазмой**. За курс лечения удаляется от 7 до 11 л плазмы. Повторять курсы плазмафереза при тяжелом **васкулите** приходится через каждые 8-12 месяцев, иногда до 4-5 раз. В последние годы наряду с **плазмаферезом** стали применять и другие методы экстракорпоральной терапии: гемосорбцию, лейкоцитаферез.

3. С. Баркаган в 1991 г. применил в лечении больных с непрерывно рецидивирующим течением, с некрозом кожи, резистентных ко всем методам лечения, в том числе и к обычному плазмаферезу, метод плазмафереза с экстракорпоральным воздействием **псоралена** + ультрафиолетовое облучение на клетки белой крови. **Псорален** использовался в качестве вещества, повышающего чувствительность тканей к ультрафиолетовому облучению. Было отмечено значительное улучшение состояния больных и показателей системы клеточного иммунитета.

Экстракорпоральная терапия применяется в сочетании с гепаринотерапией, трансфузиями свежезамороженной плазмы, применением никотиновой кислоты.

8. Лечение негормональными иммунодепрессантами

А. В. Мазурин и соавт. (1996) считают, что негормональные иммунодепрессанты могут применяться при нефротической и смешанной формах **капилляротоксического нефрита** у больных геморрагическим **васкулитом** только при неэффективности всех приведенных выше методов лечения. Рекомендуется **азатиоприн**, который оказывает сильное иммунодепрессантное и слабое цитотоксическое действие. Начальная доза 2 мг/кг массы тела в сутки в течение 6 недель, затем поддерживающая доза 1 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев под контролем анализа периферической крови. При появлении цитопении азатиоприн отменяют.

9. Лечение анемического синдрома

У больных геморрагическим васкулитом нередко развивается анемия (обычно гипо- или нормохромная). Лечение анемического синдрома проводится с учетом механизма его развития. Если причинами анемии являются массивные подкожные, внутримышечные и органные кровотечения на почве **микротромбоваскулита** и дефицит железа (снижение показателей сывороточного железа и ферритина), но показатели гемоглобина не ниже 110-70 г/л, назначаются железосодержащие препараты внутрь (**ферроградумент, тардиферон, ферроплекс, конферон**). Методика лечения изложена в гл. "Лечение железодефицитной анемии".

Если анемия развивается вследствие почечной недостаточности, рекомендуются **дезинтоксикационные** мероприятия (гемодез, раствор глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида), а также лечение **рекомбинантным эритропоэтином** (см. гл. "Лечение хронической почечной недостаточности").

При уровне гемоглобина ниже 60 г/л (например, после выраженного кровотечения) и тяжелом общем состоянии производится переливание отмытых эритроцитов: по 150-200 мл 1-2 раза в неделю, всего 4-6 переливаний под контролем анализов крови, мочи, содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови.

10. Локальная терапия кожных высыпаний

При выраженных кожных проявлениях геморрагического васкулита (кожная форма) вышеизложенная терапия может быть дополнена локальным воздействием на месте высыпаний. Применяются аппликации 33-50% **димексида** с гепарином или вольтареном, электрофорез с этими же препаратами.

11. Лечение инфекционно-воспалительных процессов

При развитии инфекционно-воспалительных процессов (острая пневмония и др.) назначается лечение антибиотиками, не вызывающими у больных аллергии. Следует выяснить у больного, какие антибактериальные препараты переносятся им хорошо и не сопровождаются аллергическими реакциями. Если врач этими сведениями не располагает, рекомендуется применение малоаллергенных антибиотиков (**цефалоспоринов**, рифампицина), других антибактериальных средств (например, **метронидазола** и др.).

12. Диспансеризация

Больные, перенесшие геморрагический **васкулит**, должны в течение **1** года находиться под наблюдением гематолога или терапевта, а при поражении почек — и нефролога.

В первые полгода **1** раз в квартал производятся плановые осмотры больного, а также общеклинические исследования крови, мочи, функционального состояния почек. У больных с признаками острого или хронического **гломерулонефрита** необходимо определять содержание в крови иммуноглобулинов, белков "острой фазы" воспаления (**серомукоида**, фибрина, гаптоглобина, белковых фракций), производить биомикроскопию **бульбарной** конъюнктивы. Ухудшение этих показателей указывает на **хронизацию** или начинающийся рецидив заболевания.

После выписки из стационара целесообразно направить больного в местный санаторий-профилакторий. Следует также решить вопросы трудоустройства больного, исключить работу, связанную с тяжелыми физическими или психоэмоциональными нагрузками. В целях предупреждения рецидивов и обострений геморрагического **васкулита** необходимо исключить все продукты и напитки, вызывающие у больного аллергию, токсичные и **аллергизирующие** лекарственные препараты; тщательно и своевременно санировать очаговую инфекцию.

Больным, перенесшим геморрагический васкулит, противопоказаны прививки и пробы с бактериальными антигенами.

Лечение синдрома ДВС

Синдром ДВС (**синдром диссеминированного внутрисосудистого** свертывания крови) — неспецифическая патология гемостаза, в основе которой лежит рассеянное свертывание крови в сосудах с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирующих кровообращение в органах и тканях, что вызывает в них глубокие дистрофические изменения с последующим развитием **гипокоагуляции, тромбоцитопении** и геморрагии вследствие **коагулопатии** потребления.

Основными этиологическими факторами синдрома ДВС являются:

- генерализованная инфекция, септические состояния;
- все виды шока (травматический, ожоговый, анафилактический, септический);
- обширные травматические хирургические вмешательства;
- несовместимые переливания крови и другие виды **внутрисосудистого** гемолиза;
- акушерская патология (преждевременное отделение плаценты, ручное его отделение, ретенция мертвого плода, тяжелая эклампсия, септический аборт, тяжелое течение токсикоза и пиелонефрита беременных и др.);
- опухоли, особенно **гемобластозы**;
- деструктивные процессы в печени, поджелудочной железе, почках;
- **гемолитико-уремический** синдром;
- термические и химические ожоги;
- системные заболевания соединительной ткани и другие **иммунокомплексные** заболевания (гломерулонефрит и др.);
- различные, значительно выраженные аллергические реакции;
- **тромботическая тромбоцитопеническая** пурпура (болезнь Мошковиц);
- отравление змеиным ядом;
- массивные **гемотрансфузии**;
- интенсивное лечение препаратами, повышающими агрегацию тромбоцитов и свертывание крови (**аминокапроновая кислота, прогестины** и др.);

- лечение **фибринолитиками** и антикоагулянтами в больших дозах, истощающих резерв антитромбина III и антифибринолитической системы;
- множественные и гигантские ангиомы;
- трансплантация органов и тканей.

Основные факторы патогенеза синдрома ДВС (З.С.Баркаган, 1988):

- активация свертывающей системы крови и **тромбоцитарного гемостаза** эндогенными факторами (тканевым **тромбопластином**, продуктами распада клеток крови и тканей, поврежденным эндотелием, лейкоцитарными протеазами);
- активация системы коагуляции крови и тромбоцитарного гемостаза экзогенными факторами (бактериями, вирусами, риккетсиями, лекарственными препаратами, околоплодными водами и др.);
- поражение эндотелия и снижение его **антитромботического** потенциала;
- **рассеянное внутрисосудистое** свертывание крови и агрегация тромбоцитов и эритроцитов с образованием множества микросгустков и блокадой ими кровообращения в органах;
- глубокие дистрофические и деструктивные нарушения в органах, нарушение их функции;
- глубокие **циркуляторные** нарушения, гипоксия тканей, **гемокоагуляционный шок**, ацидоз, нарушения микроциркуляции;
- **коагулопатия** потребления (вплоть до полной несвертываемости крови) с истощением **противосвертывающих** механизмов (дефицит антитромбина III и протеина C), компонентов фибринолитической и **калликреин-кининовой** систем (вслед за их интенсивной активацией), резкое повышение **антиплазминовой** активности;
- вторичная тяжелая эндогенная интоксикация продуктами **протеолиза** и деструкции тканей.

Центральное место в патогенезе синдрома ДВС занимают образование в сосудистом русле тромбина и истощение как **гемокоагуляционного** потенциала, так и механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов.

В отечественной литературе выделяют 4 *стадии* синдрома ДВС (Е. П. Иванов, 1991 и др.)

Стадия I — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов.

Стадия II — переходная с нарастающей **коагулопатией** и **тромбоцитопенией**, разнонаправленными сдвигами в общих **коагуляционных** тестах.

Стадия III — глубокая гипокоагуляция (вплоть до полного несвертывания крови).

Стадия IV — восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений).

В табл. 38 представлены показатели гемостаза в различных стадиях синдрома ДВС.

Табл. 38. Показатели гемостаза при различных гемостазиологических стадиях синдрома ДВС (по Е. П. Иванову, Н. С. Ивановой, 1987)

Исследуемый показатель	Норма	Гемостазиологическая стадия ДВС			
		I	II	III	IV
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150-450	300	≥ 150	< 100	> 200
Время свертывания крови, мин	5-10	4	10	$> 12-20$	7-10
Каолин-кефалиновое время, с	45-50	40	50	> 60	45
Аутокоагулограмма на 10-й мин, с	9-11	7-9	10-12	15-20	9-12
Протромбиновое время, с	15-20	17	20	> 22	15-22
Фибриноген, г/л	2-3 5	3	2-3	1 5	3-6
Тромбиновое время, с	25-30	28	31	> 35	25
Антитромбин III, %	80-120	80-90	75-80	30-60	70-100
β -Нафтоловая проба, л/л	0 05-0 08	0 12-0 2	0 1-0 15	0 08-0 15	0 09-0 12
Этаноловая проба	отриц	+	++	+-	.
Протаминовая проба	отриц	++	+	+-	+-
ПДФ (х, у), клампинг-тест, мкг/мл	< 2	≥ 20	≥ 15	≥ 10	≥ 15
ПДФ (Е, D), латекс-тест, мкг/мл	< 2	> 10	≥ 20	≥ 20	≥ 10
Спонтанный фибринолиз, %	10-20	≥ 25	< 10	≥ 40	2-15
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150-240	≤ 150	≤ 100	≤ 100 , > 200	200-500
Ретракция, %	60-75	80	75	< 50	≥ 60
Гемостатические свойства сгустка	Н	$\geq Н$	$\geq Н$	$< Н$ или не обра-зуется	не обра-зуется совсем
Повреждение эритроцитов (наличие обломков эритроцитов)	нет	единич-ные	единич-ные	2 в поле зрения	единич-ные

Примечание: ПДФ — продукты дефации фибрина; Н — норма. Стадии ДВС: I — гиперкоагуляционно-тромбоцитопатическая; II — гиперкоагуляционная или гипер-гипокоагуляционная (коагулопатия потребления первой степени) с прогрессирующей тромбоцитопенией и тромбоцитопатией; III — гипокоагуляционная (гипопротромбиназemia, тромбинемия, гипофибриногенемия или афибриногенемия, гиперфибринолиз или без него (коагулопатия потребления второй степени), тромбоцитопения, вазопатия); IV — нормо-гипер-гипокоагуляционная или нормокоагуляционная.

По клиническому течению различают:

- острый синдром ДВС, развивающийся внезапно в течение 24 ч;
- подострый синдром ДВС, продолжающийся в течение 1-3 недель;
- хронический синдром ДВС, продолжающийся более 1 месяца;
- латентный синдром ДВС, протекающий без клинических проявлений, диагностирующийся лабораторно.

Наиболее тяжелое и опасное течение характерно для острого синдрома ДВС.

Лечение острого синдрома ДВС

Больной с острым синдромом ДВС должен быть госпитализирован в отделение интенсивной терапии. Следует немедленно выполнить венепункцию или катетеризацию подключичной вены в связи с необходимостью производить внутривенные инфузии. Надо сразу же сделать коагулологические исследования и провести коррекцию гемостаза с учетом результатов коагулограммы. Однако все необходимые лечебные мероприятия следует быстро и четко выполнять еще до получения результатов.

1. Лечение в I (гиперкоагуляционной) стадии

1.1. Лечение основного заболевания

Этиологическое лечение позволяет прекратить продолжающееся образование в системе циркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови и оборвать течение синдрома ДВС в I (гиперкоагуляционной) фазе или значительно смягчить клиническую выраженность симптоматики. Однако следует учесть, что этиологическое лечение должно проводиться одновременно с другими изложенными ниже лечебными мероприятиями.

1.2. Купирование шока

Борьба с шоком является первейшим, неотложным мероприятием и в ряде случаев она проводится даже до начала этиологического лечения. Лечение шока производится в основном внутривенными инфузиями кровезаменителей (солевых растворов, реополиглюкина, альбумина). Введение производится под контролем центрального венозного давления, общее количество перелитых внутривенно капельно кровезаменителей может составлять около 2-3 л. Одновременно производится внутривенное вливание больших доз глюкокортикоидных препаратов (*гидрокортизона гемисук-*

цинат или **фосфат** вначале внутривенно **струйно**, а затем **капельно** в суточной дозе 1000-1500 мг; **преднизолон** внутривенно в разовой дозе от 100 до 300 мг и в суточной дозе до 600 мг и больше или **дексаметазон** до 150-200 мг в сутки). При крайне тяжелом течении шока всю суточную дозу **глюкокортикоидов** можно ввести сразу (пульс-терапия).

Известно, что **глюкокортикоиды** повышают свертывание крови, однако при тяжелом течении шока не следует этого бояться, необходимо применять **глюкокортикоиды**, так как в ряде случаев это единственный метод лечения, позволяющий купировать шок. Кроме того, способность преднизолона и других глюкокортикоидов повышать свертывающую активность крови нивелируется гепарином.

При большинстве форм шока на начальных этапах резко выражен спазм **артериол** и применение симпатомиметиков может резко ухудшить состояние системы микроциркуляции. Помимо того, симпатомиметики (кроме допмина) повышают свертывание крови и агрегацию тромбоцитов. Вследствие этих особенностей симпатомиметики, как правило, не применяют для купирования шока при синдроме ДВС. Однако при анафилактическом и экзотоксическом шоке показано внутривенное введение **норадреналина** (1 мл 0.2% раствора в 500 мл раствора Рингера или изотонического раствора натрия хлорида, первоначальная скорость введения 10-15 капель в минуту).

В работах Gleckman et al. (1981), Bernton et al. (1985) показано, что при септическом, геморрагическом, анафилактическом шоке можно использовать в качестве средства, повышающего артериальное давление, антагонист морфина **наллоксон**. Он выпускается в ампулах по 1 мл с содержанием 0.4 мг препарата. Назначают наллоксон в дозах от 0.4 до 1.2 мг в 1 мл солевого раствора внутривенно, что повышает артериальное давление на 30-45% в течение 40-50 мин.

Многие специалисты допускают при шоке в I фазе синдрома ДВС внутривенное капельное введение **допмина** (дофамина) — биологического предшественника норадреналина. Для лечения шока 200 мг (5 мл) допмина растворяют в 400 мл реополиглюкина или 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно, начиная со скорости 2-4 мкг/кг/мин и постепенно повышая ее до 10 мкг/кг/мин. По сравнению с **норадреналином** допмин в указанной дозе вызывает расширение сосудов почек, стимулирует сократительную способность миокарда, повышает АД. При недостаточном гипертензивном эффекте скорость вливания увеличивается.

1.3. Гепаринотерапия и лечение криоплазмой

Гепаринотерапия и лечение свежемороженой плазмой являются базисными методами лечения **гиперкоагуляционной** стадии синдрома ДВС.

Гепарин является прямым антикоагулянтом, непосредственно влияющим на процесс свертывания крови. **Антикоагулянтное** действие он оказывает за счет активации естественного антикоагулянта — антитромбина III, при снижении содержания последнего в крови гепарин не дает **антикоагулянтного** эффекта. Следовательно, по мере проявления антикоагулянтного эффекта гепарина уровень антитромбина III в крови уменьшается. Комплекс гепарин + антитромбин III быстро удаляется из кровообращения (время полужизни гепарина при внутривенном его введении всего 2 ч). При введении чрезмерно больших доз гепарина запасы антитромбина III быстро истощаются и наступает рикошетная гиперкоагуляция, когда увеличение дозы гепарина не приводит к желаемому антикоагулянтному эффекту.

В связи с быстрым уменьшением уровня гепарина после внутривенного его введения необходимо вводить гепарин внутривенно часто — 1 раз в час или воспользоваться инфузоматом, который вводит гепарин с постоянной скоростью в течение суток. Можно пользоваться методикой введения гепарина под кожу живота 3-4 раза в сутки. Подкожное введение гепарина увеличивает период его полувыведения за счет длительного всасывания из подкожного депо.

Относительно доз гепарина в гиперкоагуляционной стадии синдрома ДВС единой точки зрения нет.

3. С. Баркаган (1990) рекомендует умеренные дозы гепарина (до 20,000 ЕД в сутки), при этом вводят вначале внутривенно разовую дозу 10,000 ЕД, а затем переходят на капельное введение гепарина со скоростью 1000 ЕД-500 ЕД в час.

Можно воспользоваться следующей методикой введения гепарина: внутривенно 10,000 ЕД, а затем под кожу живота 5000 ЕД через 6-8 ч.

П. А. Воробьев (1994) пишет, что "нет работ, в которых доказывается эффект больших доз гепарина и их преимущества по сравнению с малыми дозами". Он считает, что в большинстве случаев достаточно вводить 10,000 ЕД гепарина в 2-4 приема под кожу живота.

Следует помнить, что *гепарин* может:

- вызвать вторичное ("рикошетное") **тромбообразование** в связи со снижением содержания в крови антитромбина III (см. выше); в настоящее время имеются сообщения о создании комбинированных препаратов, содержащих гепарин и антитромбин III. При отсутствии таких препаратов следует проводить сочетанную терапию гепарином и **криоплазмой** (см. ниже);
- усилить **тромбоцитопению** в связи с увеличением убыли функционально активных тромбоцитов из кровяного русла, что создает угрозу кровотечений. Поэтому необходимо проводить тщательный контроль количества тромбоцитов в крови;

- оказаться неэффективным из-за позднего его назначения в период, когда образование фибрина и агрегация тромбоцитов уже завершились, а также вследствие выраженного дефицита антитромбина III и высокого содержания в крови белков "острой фазы", блокирующих действие гепарина. Все это еще раз подчеркивает необходимость сочетанного лечения гепарином и криоплазмой.

Лечение гепарином должно проводиться под контролем количества тромбоцитов в периферической крови, времени свертывания крови, активированного парциального **тромбопластинового** времени. Оптимальным считается увеличение этих показателей в 2 раза по сравнению с исходными.

Свежезамороженная плазма (криоплазма) служит источником антитромбина III (дефицит которого является важнейшим механизмом развития синдрома ДВС), **плазминогена**, факторов свертывания крови и естественных **антиагрегантов**. Криоплазма получается с помощью **плазмафереза**, замораживание осуществляется в ближайшие 30-40 мин после взятия крови у донора. При замораживании активность антитромбина III и плазминогена возрастает и составляет 200% исходной. При хранении незамороженной плазмы в комнатных условиях или в холодильнике активность антитромбина III снижается на 20-40% в сутки.

Переливают свежезамороженную плазму после размораживания при температуре не выше 25 °С внутривенно **струйно**.

Механизм действия криоплазмы при синдроме ДВС:

- коррекция нарушений гемостаза, возмещение компонентов, поддерживающих **антикоагулянтную** активность крови (антитромбина III, протеина С, плазминогена и его активаторов, фибронектина, физиологических антиагрегантов);
- восстановление **антипротеолитической** активности крови;
- восстановление объема циркулирующей жидкости и центрального венозного давления (противошоковое действие).

3. С. Баркаган (1988) рекомендует вводить криоплазму внутривенно струйно в первоначальной дозе 600-800 мл, а затем по 300-400 мл через каждые 6-8 ч. В начале каждого введения вводят внутривенно по 2500-5000 ЕД гепарина (при выраженной гиперкоагуляции — по 5000-7500 ЕД) для активации вводимого с плазмой антитромбина III. Можно с этой же целью гепарин ввести непосредственно во флакон с плазмой. В последующие дни доза свежезамороженной плазмы зависит от особенностей течения синдрома ДВС и может составить 400-800 мл в сутки (в 2-3 инфузии). Медленные капельные вливания криоплазмы неэффективны.

Лечение криоплазмой следует начинать как можно раньше — в стадии гиперкоагуляции и продолжать до купирования синдрома ДВС.

В. Г. Лычев (1994) рекомендует проводить коррекционно-заместительную терапию **криоплазмой** (6-12 мл/кг/сут) с гепарином (15,000-25,000 ЕД/сут) и **антиагрегантами** в I стадии синдрома ДВС.

При отсутствии **криоплазмы** применяют нативную плазму, но эффективность ее значительно ниже.

1.4. Антиагрегантная терапия

Антиагреганты являются важным компонентом терапии синдрома ДВС. Наиболее часто используются **антиагреганты**: **трентал** — 0.1 г в 250-500 мл **5%-глюкозы** внутривенно капельно в течение 1.5-2 ч (при отсутствии выраженного атеросклероза); **курантил** — по 0.1 г 3 раза в день внутрь; **тиклопидин (тиклид)** - по 0.3 г 3 раза в день внутрь. Механизм действия **антиагрегантов** см. в гл. "Лечение геморрагического васкулита".

По мнению З. С. Баркагана (1988), ацетилсалициловая кислота при острых и **подострых** формах синдрома ДВС назначаться не должна, так как она увеличивает риск развития тяжелых желудочно-кишечных кровотечений.

1.5. Активация фибринолиза

В целях активации фибринолиза рекомендуется внутривенное капельное введение 1% раствора **никотиновой кислоты** — 7-10 мл в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Перспективным является применение тканевого (**эндотелиального**) активатора **плазминогена**, который лизирует фибрин, деблокирует микроциркуляцию, вызывает **тромболизис** без системного влияния на фибриноген и другие компоненты свертывающей системы крови.

Применение таких **тромболитиков**, как **стрептокиназа**, **урокиназа**, не рекомендуется, поскольку эти препараты вызывают интенсивную деструкцию не только фибрина, но и фибриногена, резкое снижение активности факторов V и VIII, нарастание в крови продуктов деградации фибриногена.

1.6. Плазмаферез

Плазмаферез является обязательным методом, применяемым в I (**гиперкоагуляционной**) стадии синдрома ДВС. Он позволяет удалять из крови избыточное количество факторов свертывания, токсических веществ, белков острой фазы, иммунных комплексов. Обычно достаточно удалить около 1,000 мл плазмы (с замещением свежезамороженной плазмой в том же объеме) для получения хорошего клинического эффекта.

При синдроме длительного раздавливания, **ожоговом**, септическом шоке Плазмаферез стабилизирует гемодинамику и предот-

вращает почечную недостаточность. При этих состояниях лечение синдрома ДВС рекомендуется начинать именно с **плазмафереза**.

Плазмаферез проводится ежедневно, а в особо тяжелых случаях — даже 2 раза в **сутки**.

1.7. Лечение ингибиторами протеолитических ферментов

В патогенезе синдрома ДВС огромное значение придается активации протеолитических систем крови ("гуморальный **протеазный взрыв**"). Под влиянием протеолитических ферментов образуется много продуктов белкового распада, они высокотоксичны, повреждают сосудистую стенку, усугубляют нарушения микроциркуляции и, с одной стороны, могут усиливать свертывание крови, а с другой — способствуют усилению кровоточивости.

Ингибиторы протеолитических ферментов устраняют вышеизложенные влияния избытка ферментов **протеолиза** и значительно улучшают течение синдрома ДВС. Они наиболее показаны в **гипокоагуляционной** фазе, но, по мнению З. С. Баркагана (1990), должны применяться и в I стадии. Рекомендуется вводить ингибиторы протеолиза внутривенно **капельно** (например, **контрикал** — 20,000-60,000 ЕД в сутки).

1.8. Лечение острой почечной недостаточности

Острая почечная недостаточность часто осложняет течение синдрома ДВС. При развитии острой почечной недостаточности рекомендуется капельное внутривенное вливание **допмина**.

Допмин повышает сократительную способность миокарда и расширяет сосуды почек, увеличивает почечный кровоток. Кроме того, проводится лечение **фуросемидом** внутривенно, а также продолжают инфузии **гепарина** и **криоплазмы**. Подробно лечение острой почечной недостаточности изложено в соответствующей главе.

2. Лечение во II (промежуточной) стадии

Лечение синдрома ДВС во II (промежуточной) стадии в целом проводится аналогично лечению в I стадии, но в зависимости от показателей **коагулограммы** возможно введение гепарина в меньшей дозе. Основой лечения по-прежнему являются **плазмаферез** и переливание **криоплазмы**.

3. Лечение в III (гипокоагуляционной) стадии

III стадия проявляется кровотечениями различной локализации в связи с развитием **коагулопатии потребления** и активацией фибринолиза. В этой стадии проводятся **следующие** лечебные мероприятия.

3.1. Переливание криоплазмы

Переливание криоплазмы производят внутривенно **струйно**, при тяжелом профузном кровотечении первоначально вводят 1000 мл, затем каждые 12 ч — по 500 мл. **Криоплазма** содержит все факторы **гемокоагуляции** и способствует остановке кровотечения. При отсутствии свежезамороженной плазмы производится внутривенное струйное введение **антигемофильной** плазмы, нативной плазмы, **криопреципитата** (см. гл. "Лечение гемофилии").

3.2. Применение ингибиторов протеолитических ферментов

Внутривенное капельное введение ингибиторов протеолитических ферментов является важнейшим и обязательным методом лечения **гипокоагуляционной** стадии синдрома ДВС. Они ингибируют высокую **фибринолитическую** активность и способствуют остановке кровотечений. Суточная доза **трасилола** составляет от 50 до 150 тыс. ЕД, **контрикала** 20-60 тыс. ЕД.

3.3. Плазмаферез

Механизм действия **плазмафереза** изложен выше. Тяжелый геморрагический синдром на фоне **гипокоагуляции** является показанием для плазмафереза, с помощью которого из крови удаляются продукты деградации фибрина и другие вещества, обладающие **антикоагулянтным** действием.

3.4. Переливание концентрата тромбоцитов

Переливание концентрата тромбоцитов, подобранных по **HLA-системе**, в настоящее время считается патогенетически обоснованным в гипокоагуляционной стадии в связи с развитием **тромбоцитопении**.

3.5. Применение препаратов, воздействующих на сосудистый гемостаз

Препараты, воздействующие на сосудистый гемостаз, резко снижают проницаемость сосудистой стенки, вызывают сужение капилляров и способствуют остановке кровотечения. Рекомендуются **дицинон** 2-4 мл внутримышечно, **адроксон** 1-2 мл 0,025% раствора внутримышечно 2-3 раза в день.

При **гастродуоденальных** кровотечениях проводится локальный гемостаз (через фиброгастроскоп) путем применения кровоостанавливающего клея, орошения аминокaproновой кислотой.

3.6. Купирование анемического синдрома

Показанием для купирования анемического синдрома является уровень гемоглобина ниже 50-60 г/л у лиц молодого и среднего

возраста и ниже 80-70 г/л у лиц пожилого возраста. Переливают эритроцитарную массу, как правило, не более 300 мл в сутки.

В III (гипокоагуляционной) стадии не рекомендуется применение гепарина и антиагрегантов.

Лечение подострой формы синдрома ДВС

Лечение производится аналогично лечению острой формы, но плазмаферез осуществляется 1 раз в 2-3 дня, внутривенно вливается криоплазма через день в количестве 500-700 мл, назначается никотиновая кислота для активации фибринолиза.

Лечение хронических и рецидивирующих форм синдрома ДВС

При хроническом течении синдрома ДВС наиболее часто отмечается гиперкоагуляция и повышение агрегации тромбоцитов. Поэтому на фоне этиологического лечения проводится постоянная антиагрегантная терапия (прием **курантила**, **тиклопидина**, малых доз ацетилсалициловой кислоты — 150-360 мг в сутки), рекомендуются употребление чеснока (он снижает агрегацию тромбоцитов), длительное лечение никотиновой кислотой (активирует фибринолиз) на фоне курсов **гепаринотерапии**. Удобна **пероральная** форма низкомолекулярного гепарина — **вессел** по 2 капсулы 2 раза в день в течение нескольких месяцев. В периоды выраженных обострений производятся переливание свежемороженой плазмы, плазмаферез.

Фаза **гипокоагуляции** при хроническом течении синдрома ДВС бывает реже. При развитии геморрагического синдрома вводятся внутривенно капельно ингибиторы **протеолиза**, свежемороженая плазма (**струйно**), применяются препараты сосудистого гемостаза (дицинон, **адроксон**).

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

В 3 томах

Том 3

Книга 2

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Редакторы *В И Ганестова, Ф И Плешков Б И Чернин*
Подготовка оригинала-макета *С А Вертунов Ф И Плешков*
Б И Чернин
Обложка *Ф И Плешкова*

Подписано в печать 22 01 97 Формат 84 х 108/32
Бумага офсетная № 1 Гарнитура Тип Тайме Усл печ л 25,20
Усл кр -отт 25,41 Уч -изд л 30,49 Тираж 20 000 экз Заказ 158

Издательство "Вышэйшая школа" Государственного комитета Республики
Беларусь по печати Лицензия ЛВ № 5 220048, Минск, проспект
Машерова, 11
ПТ "Белмедкніга" Лицензия ЛВ №958 210035, Витебск, а/я 29
Отпечатано с оригинала-макета ПТ "Белмедкніга" в типографии
издательства "Белорусский Дом Печати" 220013, Минск,
пр Ф Скорины, 79

Руководство для врачей

Лечение болезней внутренних органов

Том 1

Лечение болезней органов дыхания

Лечение болезней органов пищеварения

Том 2

Лечение **ревматических** заболеваний

Лечение эндокринных заболеваний

Лечение болезней почек

Том 3, книга 1

Лечение болезней сердца и сосудов

Том 3, книга 2

Лечение болезней сердца и сосудов (*окончание*)

Лечение болезней системы крови

Телефоны для оптовых покупателей:

(021) 225-70-86 (г. Витебск, **Белмедкнига**)

(017) 223-67-38 (г. Минск, **Вышэйшая школа**)

Издательство **Белмедкнига** выпускает в 1997 г следующие медицинские издания

- *А Н Окорочков Лечение болезней внутренних органов Том 1, 2-е издание, переработанное и дополненное*

Во 2-м издании руководства существенно переработаны разделы, касающиеся лечения болезней органов дыхания и пищеварения, включены новые главы по лечению язвенных кровотечений, анафилактического шока и др

- *Руководство по технике врачебных манипуляций, под ред Г Чен, пер с англ, 2-е стереотипное изд на рус яз*

В современном (1996 г) руководстве, выпущенном по соглашению с издательством **Williams & Wilkins**, США, детально изложены методики выполнения наиболее распространенных манипуляций, встречающихся в клинической практике Для студентов-медиков, врачей различных специальностей

- *Б Чернов Фармакотерапия неотложных состояний, пер с англ*

Впервые на русском языке издается популярный в США справочник карманного формата по клинической фармакологии и фармакотерапии неотложных состояний Книга будет полезна врачам различных специальностей, студентам-медикам

- *С Нельсон 1996-1997 Антибактериальная терапия в педиатрии, пер с англ*

Впервые на русском языке издается американский бестселлер для педиатров Изложены самые современные данные по применению антибактериальных средств в клинике детских болезней Для студентов-медиков, педиатров, врачей различных специальностей

- *Д Фэйлз Неотложная стоматология, пер с англ*

Выпускается по соглашению с издательством **Williams & Wilkins** В известном руководстве представлены все разделы, включая экстренную помощь в педиатрии, ортопедии, амбулаторной и стационарной стоматологии Для студентов, врачей-стоматологов всех профилей

- *В Бекманн Акушерство и гинекология, 2-е изд, пер с англ*

Популярнейшее фундаментальное руководство по акушерству и гинекологии выпускается по соглашению с издательством **Williams & Wilkins**, США Для студентов-медиков, врачей акушеров-гинекологов

- *Г Затучни Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2-е изд, пер с англ*

Компактный справочник по применению лекарственных средств в акушерской и гинекологической практике Выпускается совместно с издательством **Вышэйшая школа**, г Минск по соглашению с издательством **Mosby**, США

Издательство **Белмедкнига**

210035, г Витебск, а/я 29

тел (0212) 257 086, 628 767

факс (0212) 962 681

e-mail cher@belmk belpak vitebsk by

ИЗОПТИН® SR

240 мг верапамила с постепенным выходом

- Прием препарата один раз в день
- Высокая эффективность
- Постоянный контроль артериального давления
- Хорошая переносимость

Состав и форма выпуска. 1 ретард таблетка содержит 240 мг верапамил-гидрохлорида 20 и 100 ретард таблеток в упаковке

Показания. Лечение артериальной гипертензии легкой и средней тяжести

Режим дозирования. Дозировку верапамила действующего вещества Изоптина SR 240 мг следует подбирать индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Согласно данным многолетних клинических испытаний средняя доза его находится в интервале от 240 до 360 мг. Суточная доза при длительной пероральной терапии не должна превышать 480 мг, допустимо только кратковременное ее повышение. Таблетки необходимо принимать не рассасывая и не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, лучше перед приемом пищи или сразу после еды.

Побочные действия. Разнообразные эффекты действия верапамила на сердечно-сосудистую систему в случае высокой дозировки или при определенных обстоятельствах могут вызвать следующие проявления: брадикардические нарушения сердечного ритма (синусовую брадикардию, синоатриальную блокаду с асистолией, AV блокаду II и III степеней или брадикардию при мерцании предсердий), гипотензию, развитие сердечной недостаточности. После перорального применения иногда отмечается появление запоров, редко наблюдается тошнота, головокружение или заторможенность, усталость, нервность, отеки в области лодыжек, парестезия. Головокружение, головная боль и приливы могут наблюдаться в редких случаях. Появление мышечных и суставных болей наблюдается очень редко. Редко возникают аллергические реакции, которая проходит с отменой препарата. При длительной терапии очень редко наблюдается гиперплазия десен, которая проходит при отмене препарата.

Противопоказания. Кардиогенный шок, осложненный свежий инфаркт миокарда (брадикардия, выраженная гипотензия, левожелудочковая недостаточность), AV-блокада II и III степеней, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла (синдром брадикардии-тахикардии).

Кноль — классика фармакологии

220004 Минск

пр. Машерова 5 - 506

Представительство BASF в

Республике Беларусь

тел. 276-90-79 факс 223-90-13



BASF Pharma

Книги издательства **Белмедкнига**, а также других издательств по всем отраслям знаний рассылает по России наложенным платежом отдел "Книга-почтой" Санкт-Петербургского Дома Книги.

Вы будете бесплатно получать **информацию** о новых поступлениях, если укажете тематику интересующих Вас книг.

Почтовые расходы составят 20% от стоимости заказанных книг (без учета авиатарифов).

"Дом Книги" отдел "Книга-почтой"

191186, Санкт-Петербург, Невский пр., 28

тел. : (812) 219 63 01

факс: (812) 311 92 34

e-mail: tugeeva@hbook.spb.su (в этом случае в письме укажите название, количество, код книги).